

Von der statischen und dynamischen Sonografie zum Speckle Tracking der mimischen Muskulatur

Reevaluierung der Reliabilität bei B-Bild-Untersuchungen und Speckle Tracking
zur Quantifizierung von Kontraktionen des M. orbicularis oculi

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Tabitha Nikola Schüler

geboren am 27.05.1994 in Ilmenau

GutachterInnen:

1. Univ. Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius, Jena
2. PD Dr. med. Tino Prell, Jena
3. Prof. Dr. med. Peter Jecker, Bad Salzungen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.03.2020

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	1
1 Einleitung.....	3
1.1 Die mimische Muskulatur.....	3
1.2 Der M. orbicularis oculi.....	4
1.3 Physiologie des Lidschlusses.....	7
1.4 Diagnostische Möglichkeiten zur Untersuchung von mimischer Muskulatur.....	9
1.4.1 Subjektive faziale Grading Systeme.....	9
1.4.2 Objektive Messsysteme von Gesichtsbewegungen	10
1.4.3 Elektrophysiologische Untersuchung	11
1.4.4 Schnittbildgebende Verfahren zur Darstellung von mimischer Muskulatur	11
1.5 Speckle Tracking.....	15
1.5.1 Mathematisch-physikalische Parameter der Muskelkontraktion	15
1.5.2 Verfahren	17
1.5.3 Grenzen der Methode	19
1.5.4 Anwendung	20
2 Ziele der Arbeit.....	22
3 Material und Methoden.....	24
3.1 statische und dynamische Sonografie der mimischen Muskulatur	24
3.1.1 Probanden.....	24
3.1.2 Ultraschallprotokoll.....	24
3.1.3 Auswertung der Ultraschallsequenzen	28
3.1.4 Statistik.....	33
3.2 Speckle Tracking des M. orbicularis oculi.....	35
3.2.1 Probanden.....	35
3.2.2 Untersuchungsprotokoll.....	35
3.2.3 Auswertung	41
3.2.4 Statistik.....	48
4 Ergebnisse.....	50
4.1 Statische und dynamische Sonografie der mimischen Muskulatur	50
4.1.1 Intraobserver-Reliabilität	50
4.1.2 Interobserver-Reliabilität	51

Inhaltsverzeichnis

4.1.3	Interrater-Reliabilität	52
4.2	Speckle Tracking des M. orbicularis oculi.....	54
4.2.1	Festlegen der Stromstärkewerte	54
4.2.2	Werte Verteilung	55
4.2.3	Test/Re-Test-Reliabilität	65
4.2.4	Paarweise Vergleiche – Messlokalisation	69
5	Diskussion	71
5.1	statische und dynamische Sonografie der mimischen Muskulatur	71
5.1.1	Untersuchungsprotokoll.....	71
5.1.2	Intra/Interobserver-Reliabilität	72
5.1.3	Interrater-Reliabilität und Einfluss der manuellen Muskelsegmentation	76
5.2	Speckle Tracking des M. orbicularis oculi.....	78
5.2.1	Auswahl des Muskels.....	78
5.2.2	Untersuchungsprotokoll.....	79
5.2.3	Auswertung	82
5.2.4	Werte Verteilung	85
5.2.5	Reliabilität.....	87
5.2.6	Einfluss der Messlokalisation	93
6	Schlussfolgerungen.....	95
7	Literaturverzeichnis	97
8	Anhang.....	105
8.1	Danksagung	105
8.3	Ehrenwörtliche Erklärung	106
8.4	Paarweise Vergleiche – Bewegungsformen	107
8.5	Computerprogramm	107
8.6	Wertetabelle: Quantifizierung von Kontraktionen des M. orbicularis oculi mittels Speckle Tracking	107

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional	ROI	Region of Interest
csv	comma-separated values	SEM	standard error of measurement
d. h.	das heißt	z. T.	zum Teil
EKG	Elektrokardiografie		
EMG	Elektromyografie		
ENG	Elektroneurografie		
engl.	englisch		
FSU	Friedrich-Schiller-Universität		
GE	General Electric		
ICC	Intraclass correlation coefficient		
Lig.	Ligament		
M.	Musculus		
Mm.	Musculi		
MRT	Magnetresonanztomographie		
N.	Nervus		
NRS	numerische Ratingskala		
o. g.	oben genannt		
px	Pixel		
R.	Ramus		
REML	restricted Maximum Likelihood		

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in zwei Teile: Die Reevaluierung der statischen und dynamischen Sonografie der mimischen Muskulatur in Hinblick auf die Reliabilität sowie eine erste Anwendung des sonografischen zweidimensionalen Speckle Trackings auf den M. orbicularis oculi.

Die diagnostischen Möglichkeiten zur Untersuchung von mimischer Muskulatur reichen von subjektiven fazialen Grading Systemen und optischen Techniken über elektrophysiologische Untersuchungen bis zu schnittbildgebenden Verfahren. Ein international anerkannter Konsens zur möglichst objektiven Diagnostik sowie dem Vergleich verschiedener Therapien fehlt dennoch bis heute. In den letzten Jahren wurde von der Arbeitsgruppe der HNO-Klinik in Jena ein Protokoll zur statischen und dynamischen Sonografie der mimischen Muskulatur entwickelt. Ob zwei Anfänger mit Hilfe der von den Entwicklern erstellten Anleitung für das Ultraschallprotokoll eine ähnlich hohe Reliabilität wie die Autoren selbst erreichen können, wurde in dieser Arbeit überprüft. Außerdem wurde die Reliabilität hinsichtlich flexiblerer Untersuchungsbedingungen (14 Tage Abstand, mobiles Gerät, verschiedene Einsatzorte) reevaluiert. Um Aussagen in Bezug auf eine Verbesserung des Protokolls und der Anleitung treffen zu können, sollte zusätzlich erstmals der Einfluss der manuellen Muskelsegmentation auf die Reliabilität eingeschätzt werden. Die Ultraschalluntersuchungen fanden an sieben mimischen und zwei Kaumuskeln von zehn gesunden Personen mit einem portablen Ultraschallgerät im Abstand von 14 Tagen durch zwei Untersucher statt. Die Berechnung erfolgte über eine Intraklassenkorrelation (ICC). Die Intraobserver-Reliabilität ergab über alle Muskeln einen Median von 0,85. Die Interobserver-Reliabilität zeigte einen Median von 0,91 bei Flächenmessungen und 0,65 bei Durchmessermessungen. Es konnte damit eine ähnlich hohe Reliabilität wie in der Vorstudie erreicht werden. So kann die Anleitung zur Sonografie der mimischen Muskulatur nachfolgenden Wissenschaftlern und Klinikern empfohlen werden. Die Wahl der flexibleren Bedingungen zeigte keinen einschränkenden Effekt. Die Interrater-Reliabilität lag median bei 0,82. Die ähnlich hohen ICC-Koeffizienten legen nahe, dass der Einfluss der manuellen Muskelsegmentation als mindestens gleichwertig zum Sonografieren selbst eingeschätzt werden kann. Daher könnte das Protokoll durch detaillierte Regeln zur Anlage von Querschnittsflächen und Durchmessern weiter verbessert werden.

Zusammenfassung

Das Protokoll zur statischen und dynamischen Sonografie der mimischen Muskulatur quantifiziert die Muskelkontraktion durch den Vergleich von statischen Muskelgrößen in Ruhe und während des Maximums der Kontraktion. Der Kontraktionsablauf konnte damit bisher nicht dynamisch analysiert und die klinisch wichtige Funktion z.B. des M. orbicularis oculi nicht gut beschrieben werden. Mit dem in der Echokardiografie bereits etablierten sonografischen Speckle Tracking können Muskelkontraktionen anhand von vier Parametern (Displacement, Velocity, Strain, Strain Rate) in zwei Richtungen (longitudinal und transversal) charakterisiert werden. In dieser Pilotstudie erfolgte deshalb eine erste Anwendung dieser Technik auf den M. orbicularis oculi. Da der Mangel an Reproduzierbarkeit eine Hauptschwäche des Speckle Trackings ist, wurde hier ebenfalls der Fokus auf eine Reliabilitäts-untersuchung gelegt. Aufgrund des limitierten Zugangs zur Technik erfolgte diese Pilotstudie an vier Probanden. Zur Überprüfung der Reliabilität ohne externe Einflüsse wurden Muskelkontraktionen in drei verschiedenen Stärken über nervale Elektrostimulation mit Oberflächenelektroden erzeugt. Es wurde ebenfalls eine Intraklassenkorrelation berechnet. Es waren vor allem die Bewegungsparameter Displacement und Velocity mit ICC-Koeffizienten von 0,88 und 0,86 in longitudinaler Richtung sehr gut reliabel. Die Reliabilität der in transversaler Richtung gemessenen Parameter erschien mit ICC-Koeffizienten von 0,65 und 0,63 nur mäßig gut. Der absolute Messfehler war mit $\leq 0,48$ mm bei Displacement-Messungen und mit $\leq 0,36$ cm/s bei Velocity-Messungen gering. Auch kleine Bewegungen wie ein gerade sichtbares Zucken der Augenlider können verlässlich reliabel mit den Bewegungsparametern erfasst werden. Die Parameter Strain und Strain Rate und die Quantifizierung von Willkürbewegungen zeigten sich insgesamt nicht ausreichend reliabel und sollten in einer Studie mit größerer Probandenzahl und verbesserten Bedingungen erneut evaluiert werden. Es ergaben sich beim willkürlichen Blinzeln signifikante Unterschiede zwischen den Messlokalisationen im Muskel, was die in der Literatur beschriebene Physiologie bestätigt. Mit diesen ersten Ergebnissen kann das Speckle Tracking zu einem wichtigen Instrument in der Quantifizierung von Gesichtsbewegungen werden und neue Erkenntnisse für die Physiologie und Pathophysiologie sowie den Vergleich von verschiedenen konservativen und operativen Behandlungsmaßnahmen liefern. Die Realisierung von Folgestudien, die das Speckle Tracking im Bereich der Gesichtsmuskulatur zu einer etablierten Methode machen, ist daher wünschenswert.

1 Einleitung

1.1 Die mimische Muskulatur

Die mimische Muskulatur ist ein System aus 23 verschiedenen Muskeln, welche geflechtartig miteinander kommunizieren (Zilles und Tillmann 2010). Eine anatomische Darstellung der wichtigsten mimischen Muskeln gibt **Abbildung 1**.

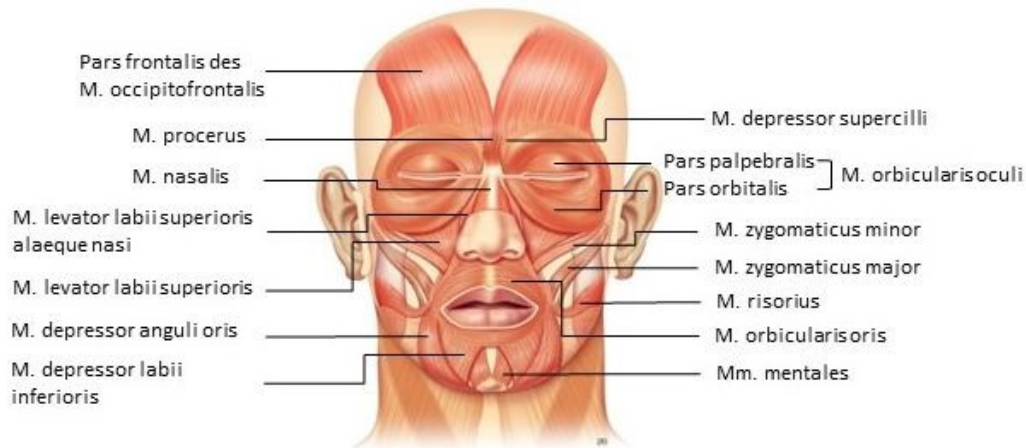


Abbildung 1: anatomische Darstellung der wichtigsten mimischen Muskeln nach Zilles und Tillmann (Zilles und Tillmann 2010) (Zeichnung: J. Geiling, Institut für Anatomie I, Universitätsklinikum Jena)

Der Ursprung dieser Muskeln liegt an Knochen oder Knorpel und der Ansatz über elastische Sehnen in der Subkutis oder Dermis (Schiebler und Korf 2007). Anders als Skelettmuskulatur sind diese Muskeln bis auf den M. buccinator von keiner Faszie umgeben (Farrugia et al. 2007). Es können so bei Kontraktion Verschiebungen der Hautoberfläche entstehen und sich Hautfalten ausbilden (Schiebler und Korf 2007).

Embryologisch ist die mimische Muskulatur ein Derivat des zweiten Pharyngealbogens (Bentsianov und Blitzler 2004). Die Anlage der Muskulatur ist interindividuell verschieden. Muskeln für Ohr und Nase sind beim Menschen nur rudimentär vorhanden. Muskeln für Basisemotionen: Freude, Trauer, Angst, Wut, Überraschung, Ekel sind hingegen konstant angelegt (Ekman 1993, Waller et al. 2008). Zu diesen gehören der M. frontalis, M. orbicularis oculi, M. zygomaticus major, M. orbicularis oris und der M. depressor anguli oris (Ekman 1993, Goktepe et al. 2004).

Einleitung

Eine weitere Einteilung kann anhand ihrer histologischen Zusammensetzung erfolgen. Freilinger et al. bestimmten für 14 mimische Muskeln die jeweilige Fasertyp-Verteilung und fassten diese dann hinsichtlich der daraus resultierenden kontraktile Eigenschaften in drei Gruppen zusammen (Freilinger 1990). Eine Übersicht gibt **Tabelle 1**.

Tabelle 1: Einteilung der mimischen Muskulatur nach Freilinger et al. (Freilinger et al. 1990)

Gruppe	Zugeordnete Muskeln	Anteil an Muskelfasern	Typ I
Phasische Muskeln	M. procerus, M. orbicularis oculi, M. nasalis	≤ 20 %	
Intermediäre Muskeln	M. zygomaticus major, M. mentales, M. levator labii superioris, M. orbicularis oris, M. depressor anguli oris	20-40 %	
Tonische Muskeln	M. corrugator supercilli, M. depressor labii inferioris, M. occipitofrontalis, M. buccinator	≥ 40 %	

Die Innervation der mimischen Muskulatur erfolgt durch den N. facialis (Zilles und Tillmann 2010). Die Zahl der motorischen Einheiten liegt bei bis zu fünf pro Muskelfaser. Diese sind anders als bei Skelettmuskulatur nicht zentral, sondern exzentrisch in der Muskelfaser lokalisiert (Happak et al. 1997).

1.2 Der M. orbicularis oculi

Da der M. orbicularis oculi unter den mimischen Muskeln einer besonders wichtigen Funktion nachkommt und im zweiten Teilprojekt dieser Arbeit im Mittelpunkt steht, wird er im folgenden Kapitel nochmal eingehender beschrieben.

Der M. orbicularis oculi ist ein flacher, Sphinkter-ähnlicher Muskel und umschließt mit seinen Fasern die orbitale Öffnung. Als Teil der mimischen Muskulatur liegt er direkt unter der Subkutis und ist mit den umgebenden Muskeln fest verwoben. Der Muskel wird anatomisch in zwei Abschnitte gegliedert: die Pars orbitalis und Pars palpebralis. Einen Überblick bietet **Tabelle 2**. Die Fasern der Pars orbitalis umlagern kreisförmig den knöchernen Orbitarand und dehnen sich kranial bis zum Augenbrauenbereich aus. In dieser Region verflechtet sich der Muskel mit dem M. occipitofrontalis und M. corrugator supercilli. Aus der Pars orbitalis ziehen außerdem Fasern nach kaudal,

Einleitung

grenzen an den M. zygomaticus minor und überlagern sich mit denen der Mm. levator labii superioris und levator anguli oris. Die Pars palpebralis liegt direkt unter der dünnen Haut der Augenlider auf dem Tarsus und dem Septum orbitale. So kann die Pars palpebralis wiederum nochmals in einen pretarsalen und preseptalen Anteil untergliedert werden. Die Pars lacrimalis wird ebenfalls als Teil der Pars palpebralis angesehen. Dieser zieht von der Hinterwand des Saccus lacrimalis und des Os lacrimale zum Lig. palpebrale mediale, wo er in die Pars palpebrale inseriert. In seinem Verlauf umfasst er die Ductuli lacrimalis z. T. kreuzförmig (Zilles und Tillmann 2010, Marur et al. 2014).

Tabelle 2: Anteile des M. orbicularis oculi nach Zilles und Tillmann (Zilles und Tillmann 2010)

Anteil	Ursprung	Ansatz
Pars orbitalis	Crista lacrimalis anterior, Processus frontalis der Maxilla und am Lig. palpebrale mediale	über die Raphe palpebralis lateralis am Os zygomaticum
Pars palpebralis	Lig. palpebrale mediale	Lig. palpebrale laterale, Raphe palpebralis lateralis
Pars lacrimalis (auch Horner-Muskel)	Crista lacrimalis posterior und Saccus lacrimalis	Canaliculi lacrimales in die Pars palpebralis

Hinsichtlich seiner Funktion und anatomischen Lage spielt der M. orbicularis oculi eng mit den äußeren Augenmuskeln zusammen. Embryologisch sind beide allerdings auf verschiedene Gewebe zurückzuführen. Die mimische Muskultur und damit auch der M. orbicularis oculi ist ein Abkömmling der Kiemenbögen, vor allem des zweiten Kiemenbogens. Wie die Skelettmuskulatur entstehen die Kiemenbögen während der Embryonalentwicklung aus dem paraxialen Mesoderm. Die äußeren Augenmuskeln hingegen gehen aus der Prächordalplatte hervor (Sadler 2008).

Der M. orbicularis oculi gleicht auch in Hinsicht der Kategorisierung in Muskelfasertypen der Skelettmuskulatur. Der M. levator palpebrae superioris als Vertreter der äußeren Augenmuskeln zeigt im Gegensatz kein herkömmliches Klassifikationsschema und weist morphologisch andere Charakteristika auf (Porter et al. 1989). Es können drei verschiedene Arten von Muskelfasern des M. orbicularis oculi unterschieden werden: Fast-twitch-, Intermediate-fast-twitch-, und Slow-twitch-Fasern. Diese sind histochemischen Untersuchungen zufolge der geläufigen Systematik bei

Einleitung

Skelettmuskulatur zuordenbar (Porter et al. 1989). Die Slow-twitch-Fasern entsprechen dem langsamen Fasertyp I, Intermediate-fast-twitch-Fasern dem Typ IIa und der Fasertyp der Fast-twitch-Fasern dem Typ IIx. Die Verteilung der verschiedenen Fasertypen im Muskel wird in der Literatur mit 80-90% Typ II-Fasern und ca. 10-20% Typ I-Fasern angegeben (Porter et al. 1989, McLoon und Wirtschafter 1991, Goodmurphy und Ovalle 1999, Hwang et al. 2011) und kann demzufolge in die Gruppe der phasischen Muskeln eingeordnet werden (Kapitel 1.1). Nach Freilinger et al. weist der M. orbicularis oculi bezüglich der Muskelfasertyp-Verteilung und -größe verschiedene Zonen auf. Im orbitalen Anteil konnten vergleichsweise größere Muskelfaserdurchmesser als im palpebralen Anteil nachgewiesen werden (Größenunterschied von + 5 μm bei Typ I und + 7 μm bei Typ II Fasern). Außerdem beinhaltet die Pars orbitalis um 2% mehr Typ I Fasern als die Pars palpebralis (Freilinger 1990).

Der M. orbicularis oculi wird durch Äste des N. facialis innerviert. Der N. facialis ist der siebte von zwölf paarigen Hirnnerven und teilt sich nach seinem Austritt aus dem knöchernen Schädel durch das Foramen stylomastoideum komplex und variabel in fünf Rami: R. temporalis, R. zygomaticus, R. buccales, R. marginalis mandibulae und R. colli. Der M. orbicularis oculi wird von zwei unterschiedlichen Nervenästen innerviert (Mitsukawa et al. 2014). Der Ramus temporalis versorgt den kranialen Anteil des Muskels (den des Oberlids). Der kaudale Bogen (das Unterlid) wird durch den R. zygomaticus innerviert (Fujita 1934). Beide Rami entspringen in der Regel aus demselben Nebentruncus des N. facialis, dem Truncus tempero-facialis.

Für den N. facialis werden insgesamt sieben verschiedene Teilungs- und Anastomosenmuster beschrieben (Davis et al. 1956, Bendella et al. 2017). Dementsprechend individuell ist auch der anatomische Verlauf der Nervenäste bis zu ihrem Zielmuskel. Furnas et al. und Chatellier et al. haben in anatomischen Studien trotzdem für beide aus dem Truncus tempero-facialis hervorgehenden Rami jeweils eine Landmarke im Gesicht identifizieren können (Chatellier et al. 2013, Furnas 1965). Direkt vor der Incisura intertragica zieht der Truncus tempero-facialis nach kranial. Diese Position kann bis zu 1 cm nach kranial und kaudal variieren (Furnas 1965). Der vom Truncus abzweigende Ramus zygomaticus ist 2,5 cm nach der Incisura intertragica auf einer gedachten Linie zwischen dieser und der Commissura lateralis palpebrarum auffindbar (Chatellier et al. 2013). Der verbleibende Anteil des Truncus

zieht in den meisten Fällen weiter nach kranial und wird als Ramus temporalis bezeichnet. Er kreuzt das Jochbein in der Regel bei dessen Schnittpunkt mit einer vom Ohrläppchen zum lateralen Ende der Augenbraue verlaufenden Linie (Furnas 1965).

Der M. orbicularis oculi ist in einer Vielzahl von Bewegungen involviert. Seine wohl wichtigste Funktion ist der Augenschluss, welcher entweder unwillkürlich beim unbewussten Blinzeln (Ponder und Kennedy 1927), durch den Cornealreflex oder spontan ausgelöst werden kann. Der Lidschlag trägt zum Aufrechterhalten des Tränenfilms über Cornea und Konjunktiva und beim Entfernen von kleinen Schmutzpartikeln durch Wischbewegungen bei. Die Pars lacrimalis fördert bei Kontraktion außerdem den Abfluss der Tränenflüssigkeit über die Canaliculi lacrimales in den Saccus lacrimalis (Zilles und Tillmann 2010). Er ist weiterhin daran beteiligt, die Lidspalte bei hellem Licht und mechanischen Einflüssen zu verschließen und bei Auf- und Abwärtsbewegungen des Bulbus oculi die Lidstellung entsprechend anzupassen. Der Muskel hat außerdem einen maßgeblichen Anteil an den komplexen motorischen Mustern von emotionalen Gesten wie z.B. beim Lächeln (Gordon 1951).

1.3 Physiologie des Lidschlusses

Zur Veränderung der Lidstellung tragen die quergestreiften Muskeln M. levator palpebrae superioris und M. orbicularis oculi, der glatte Muskel M. tarsalis oder auch Müller-Muskel genannt, sowie passive Kräfte des mechanischen Apparates der Augenlider bei. Die beiden quergestreiften Muskeln agieren beim Öffnen und Schließen des Auges als Gegenspieler. Der tonisch aktive M. levator palpebrae superioris hebt das Oberlid an und hält es oben. Der M. orbicularis oculi hingegen ist über die meiste Zeit inaktiv und kontrahiert zum Annähern bzw. Schließen der Lidspalte. Die Bänder und Muskelsehnen der Augenlider schaffen durch ihr spezielles Arrangement einen stetigen passiven Zug des Oberlides nach kaudal. Der M. tarsalis, welcher aus dem M. levator palpebrae superioris hervorgeht und in den Tarsus inseriert wirkt agonistisch zu seinem Ursprungsmuskel (Evinger et al. 1991). Der einzige aktive Schließer des Auges ist damit der M. orbicularis oculi. **Tabelle 3** gibt einen Überblick über alle beteiligten Strukturen mit deren Funktion und Innervation.

Tabelle 3: an Lidbewegungen beteiligte Strukturen

Struktur	Innervation	Funktion
M. levator palpebrae superioris	N. oculomotorius	Lidöffner
M. orbicularis oculi	N. facialis	Lidschließer
M. tarsalis	Sympathisch über Fasern aus dem G. cervicale superius	Beteiligt an Lidöffnung
Bänder-und Halteapparat	-	Passive abwärts gerichtete Kraft

Blinzeln ist definiert als ein extrem kurzer Verschluss der Lidspalte (Delgado-Garcia et al. 2003). Dabei sind in der Regel beide Augen beteiligt. Das Oberlid bewegt sich rasch nach unten und das Unterlid nach nasal oben. Bei geschlossenem Auge überlappt das Oberlid geringfügig das Unterlid (Balogh et al. 1988). Beide Lider kehren danach schnell in ihre Ausgangsposition zurück (Gordon 1951). Die Abwärtsbewegung wird dabei vor allem durch ein Erschlaffen des M. levator palpebrae superioris und durch die passiven Kräfte des Band- und Halteapparates hervorgerufen (Helmchen und Rambold 2007). Ein vollständiger Lidschluss ist allerdings nur durch zusätzliche Unterstützung des M. orbicularis oculi möglich. Sichtbar wird dieser Fakt bei Patienten mit Fazialisparese. Diese leiden erheblich unter dem unzureichenden Lidschlag, dem verbleibenden Lidspalt und einem dadurch möglichen Austrocknen der Konjunktiva und Cornea bis zur Keratoconjunctivitis sicca (Vásquez und Medel 2014). Durch seinen ringförmigen Faserverlauf zieht sich der M. orbicularis oculi bei Kontraktion wie ein Sphinkter zusammen (Zilles und Tillmann 2010). Die weiter pupillenfernen Anteile des Muskels verlagern sich nach zentral. Stärkere Kontraktionen scheinen ein sonographisch sichtbares Aufrollen der Pars palpebralis hervorzurufen (Balogh et al. 1988). Die maximale Geschwindigkeit der Abwärtsbewegung des Oberlids war in Messungen mittels magnetic-field search coil etwas mehr als doppelt so groß wie die Geschwindigkeit der Aufwärtsbewegungen (Evinger et al. 1991). Blinzeln kann entweder willkürlich oder unwillkürlich (reflektiv oder spontan) ausgelöst werden. Alle Formen zeigen in optischen Untersuchungen die Beteiligung der gleichen Anteile der Muskeln, sowie ähnliche Zeit-Relationen und weisen elektromyografisch ähnliche Muster auf (Gordon 1951, Evinger et al. 1991). Der Lidschlag beim Blinzeln wird vorrangig durch die Pars palpebralis des M. orbicularis oculi unterstützt. Ein maximales Verschließen der Lidspalte wie beim Zwinkern rekrutiert zusätzlich auch die weiter

pupillenfern liegenden Anteile, die Pars orbitalis (Marur et al. 2014, Zilles und Tillmann 2010, Gordon 1951).

1.4 Diagnostische Möglichkeiten zur Untersuchung von mimischer Muskulatur

Die Darstellung von Morphologie und Funktion der mimischen Muskulatur ist aus verschiedenen Gründen interessant. Die in Kapitel 1.1 beschriebenen Eigenschaften machen die Wichtigkeit der mimischen Muskulatur bei überlebenswichtigen Funktionen deutlich. Bei der Behandlung von Patienten mit zentraler oder peripherer Fazialisparese profitiert der behandelnde Arzt von einem genauen Verständnis der physiologischen Abläufe und der Möglichkeit einer differenzierten Beurteilung ihres Funktionsverlusts. Auch neurodegenerative Erkrankungen, wie z.B. die Myasthenia gravis oder das Syndrombild des Morbus Parkinson haben häufig Auswirkung auf die mimische Muskulatur (Farrugia et al. 2007). Feingewebliche Untersuchungen und funktionelle Tests sind allerdings im Gesicht nicht so einfach anwendbar wie bei der Skelettmuskulatur der Extremitäten (Farrugia et al. 2007). Das folgende Kapitel beschreibt daher die gängigsten diagnostischen Möglichkeiten zur Untersuchung von mimischer Muskulatur.

1.4.1 Subjektive faziale Grading Systeme

Die einfachste Methode, um Aktionen von mimischer Muskulatur aufzuzeichnen und mit Maßzahlen beschreibbar zu machen, ist die klinische Beobachtung von Gesichtsbewegungen durch geschultes Personal und deren Dokumentation in strukturierten Punkteskalen. Über die Jahre wurden dafür verschiedene Scores, sogenannte faziale Grading Systeme (FGS engl. facial grading systems) entwickelt. Sie werden vor allem zur Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Patienten mit Fazialisparese mit dem Ziel einer standardisierten Kommunikation eingesetzt (Lee et al. 2013). Aktuell werden in der klinischen Routine vor allem das House-Brackmann Facial Nerve Grading System (House 1983, House und Brackmann 1985), der Stennert-Parese-Index (Stennert et al. 1977) und das Sunnybrook Facial Nerve Grading System (Ross et al. 1996) genutzt. Das Sunnybrook Facial Nerve Grading System wird derzeit als internationaler Standard für FGS empfohlen (Fattah et al. 2015). Aufgrund ihrer einfachen Anwendbarkeit und leichten Durchführbarkeit haben sich FGS im klinischen Alltag durchgesetzt. Allerdings ist derzeit die internationale Vergleichbarkeit durch ein Fehlen eines einzelnen allgemein akzeptierten einheitlichen

Scoring Systems eingeschränkt. Auch sind FGS definitionsgemäß Untersucher-abhängig (Linstrom 2002). Das Problem der hohen Störanfälligkeit dieser Art von Evaluation fängt aber nicht erst beim Urteil des Experten an, sondern bereits bei den nicht standardisierten Instruktionen an den Patienten und dessen schwankender Motivation und Übung. Um Einflussfaktoren zu verringern, sind Protokolle zur standardisierten Dokumentation mittels Gesichtsfotografie und auch für Videoaufzeichnungen entwickelt worden (Schaede et al. 2017), die aber auch noch nicht international zur Anwendung kommen.

1.4.2 Objektive Messsysteme von Gesichtsbewegungen

Einige Vorschläge für objektive Verfahren zum Messen von Gesichtsbewegungen wurden in den letzten Jahren vorgestellt. Diese zeichnen sich überwiegend durch eine Computer-gestützte Bildanalyse des Gesichtes aus (Guntinas-Lichius und Sittel 2004). 1992 präsentierten Neely et al. eine videometrische Möglichkeit des quantitativen Messbarmachens von Bewegungen in gesunden, sowie paretischen und synkinetischen Gesichtern. Es handelte sich dabei um eine Computer-gestützte Bild-Subtraktion mit anschließender Grau-Wert-Analyse der einzelnen residuellen Bildpunkte (Neely et al. 1992). Weiterhin entwickelten Frey et al. basierend auf einer 3D-Analyse von statischen und dynamischen Referenzpunkten im Gesicht das Freysche Faciometer, welches Bewegungen durch Zwei-Punkt-Distanzmessungen quantifizierbar macht (Frey et al. 1994). Neuere Entwicklungen sind die automatische Bildanalyse unter Zuhilfenahme des Facial Action Coding Systems (Haase et al. 2015), sowie das sogenannte „Facegram“, eine Software zum Tracking von anatomischen Landmarken in zwei- oder drei-dimensionalen Videos (Geros et al. 2016, Horta et al. 2014, Horta et al. 2018). Es gibt also verschiedene Ansätze und Möglichkeiten zum objektiven Messen von Gesichtsbewegungen. Nur wenige von ihnen können die Gesichtshälften im Seitenvergleich in mehreren Regionen bzw. anhand mehrerer Datenpunkten darstellen und so Symmetrie messbar machen. Ähnlich wie bei den subjektiven FGS fehlt es auch bei diesen Messverfahren an einer international universell eingesetzten, anerkannten und reproduzierbaren Technik. Eine solche ist allerdings zur Erfolgskontrolle von fazialen Reinnervierungs- und Rekonstruktionsmethoden, aber auch von physiotherapeutischen oder pharmakologischen Interventionen unverzichtbar (Revenaugh et al. 2018).

1.4.3 Elektrophysiologische Untersuchung

Subjektive Grading-Systeme und objektive Bildanalyse-Tools haben gemein, dass sie nur Aussagen über auf der Hautoberfläche sichtbare Bewegungen treffen können. Elektrophysiologische Untersuchungen geben Auskunft über die nervale Versorgung der Muskulatur und werden deshalb vor allem zur Diagnostik bei denervierenden Erkrankungen wie der peripheren Fazialisparese eingesetzt. Eine Möglichkeit ist die Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeit mittels Elektroneurografie (ENG). Sie ist weit verbreitet, hat aber für die Diagnostik der Fazialisparese aufgrund mangelnder Validität und Reliabilität nur eine geringe Aussagekraft (Guntinas-Lichius und Sittel 2004). Eine weitere Methode ist die Elektromyografie (EMG), bei welcher die Funktion der Muskulatur durch die Ableitung von Summenaktionspotenzialen abgeschätzt wird. Im besprochenen Anwendungsfall hat sich dazu die Verwendung von bipolaren Nadelelektroden bewährt (Geißler et al. 2016). Die Messergebnisse sind bei einer akuten Schädigung des N. facialis hinsichtlich der Erholungsrate prognostisch wertvoll (Grosheva et al. 2008). Die EMG von mimischer Muskulatur wird auch als nervales Monitoring bei operativen Eingriffen an der Parotis eingesetzt (Guntinas-Lichius und Sittel 2004). Im Vergleich zu den FGS ist die EMG technisch und zeitlich aufwendiger. Der Gebrauch von Nadelelektroden ist für den Probanden oder Patienten unangenehm bis schmerzhaft (Geißler et al. 2016). Vor allem bei Kindern kann die Technik deshalb nur eingeschränkt angewandt werden. Alles in allem kann der Einsatz von elektrophysiologischen Untersuchungen, insbesondere der EMG äußerst wertvolle Erkenntnisse über den Zustand der mimischen Muskulatur liefern, ist allerdings bestimmten Fragestellungen und Erkrankungen vorbehalten.

1.4.4 Schnittbildgebende Verfahren zur Darstellung von mimischer Muskulatur

Der Zustand und die Kontraktionsfähigkeit der mimischen Muskulatur können nicht nur indirekt über die Ableitung von Potentialen oder die Beobachtung von Gesichtsbewegungen, sondern auch direkt mit schnittbildgebenden Verfahren dargestellt werden (Volk 2017). Im Falle einer Denervierung oder auch schon bei einer Neurapraxie treten aufgrund des einhergehenden Funktionsverlustes im Muskelgewebe Veränderungen auf. Das Gewicht des Muskels verringert sich, der Durchmesser der Muskelfasern wird reduziert und der Extrazellulärraum kompensatorisch vergrößert. Ein fettiger und bindegewebiger Umbau setzt ein (Midrio 2006).

Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist in der Lage sowohl anatomische und physiologische Verhältnisse als auch pathologische Änderungen von mimischer Muskulatur abzubilden (Connor et al. 2006, Farrugia et al. 2007, Volk et al. 2014c). Das Volumen der einzelnen Muskeln, sowie deren Grauwerte können erfasst werden (Meyer 2016). Eine besondere Herausforderung bei der Darstellung der mimischen Muskulatur mittels MRT ist die schon beim Gesunden nur geringe Größe der Gesichtsmuskeln (Connor et al. 2006). Auch haben sie keine Faszie und lassen sich so nicht strikt vom umgebenden Bindegewebe abgrenzen (Farrugia et al. 2007). Für neun Kennmuskeln wurde für ein erleichtertes Auffinden und reproduzierbares Quantifizieren eine Segmentierungsanleitung erarbeitet (Meyer 2016). Nach Kaylie et al. kann die Größe der Muskeln und der Grad der Symmetrie als ein Outcome-Parameter nach Nervenrekonstruktion benutzt werden (Kaylie et al. 2004). Die MRT ist als Methode Untersucher-unabhängig. Die nachträgliche Segmentierung der Muskeln durch einen Experten bringt aber wieder eine starke subjektive Störgröße in die Werteermittlung ein. Weiterhin bildet sie die Muskulatur nur statisch ab. Die Kontraktionsfähigkeit und der -ablauf werden in der Regel nicht erfasst und würden sehr viel kompliziertere MRT-Protokolle erforderlich machen. Außerdem fallen gesundheitsökonomisch gesehen für jede Untersuchung vergleichsweise hohe Kosten an, die Technik ist eingeschränkt verfügbar und die Untersuchungsbedingungen werden von vielen Personen als unangenehm empfunden (Volk 2017).

Ein hingegen weit verbreitetes und relativ einfaches bildgebendes Verfahren ist die Sonografie. Sie wird zur Diagnosestellung von neuromuskulären und muskuloskelettalen Erkrankungen genutzt (Smith und Finnoff 2009, Pillen et al. 2008, Arts et al. 2008). Die muskuloskelettale Sonografie bietet viele Vorteile gegenüber anderen bildgebenden Verfahren. Sie hat eine deutlich bessere räumliche Auflösung im Bereich des oberflächlichen Weichteilgewebes als z.B. die MRT, ermöglicht eine dynamische und interaktive Untersuchung in Echt-Zeit und ist durch das Fehlen einer Strahlenbelastung sowie wegen der Non-Invasivität patientenfreundlich (Peetrans 2002). Außerdem gibt es keine bekannten Kontraindikationen und die Technik ist relativ kostengünstig. Gleichzeitig ist sie aufgrund der beschriebenen Interaktivität jedoch stark von der Expertise des Untersuchers abhängig (Smith und Finnoff 2009). Die Untersuchung sollte deshalb stets mit standardisierten Schallkopfpositionen in Bezug auf fixe Landmarken durchgeführt werden (Walker et al. 1990). Reliabilitätsstudien nehmen in diesem Feld einen wichtigen Stellenwert ein. Die

Einleitung

Anwendung zur Darstellung des fazialen muskuloskelettalen Systems benötigt die Verwendung von hoch-frequenten Ultraschallwellen (3-17 MHz) (Smith und Finnoff 2009, Peetrans 2002). In der klinischen Routine wird dabei vorrangig der B-Bild-Modus genutzt (Delcker et al. 1999). Die erste Anwendung von Sonografie zur Bildgebung einzelner mimischer Muskeln gelang 1988 in Wien. Neben anatomischen und physiologischen Fragestellungen beobachtete die Arbeitsgruppe Veränderungen der Muskelquerschnittsgröße und der Echogenität bei Patienten mit Fazialisparese (Balogh et al. 1988). Diese sonographisch darstellbaren Umgestaltungen des Muskelgewebes durch Atrophie und Infiltration von Fett- und Bindegewebe wurden auch in anderen progressiven neuromuskulären Erkrankungen beschrieben (Scholten et al. 2003, Pillen et al. 2008, Heckmatt et al. 1982, Reimers et al. 1996). In den folgenden Jahren erfolgte durch die zunehmende Weiterentwicklung und die damit verbesserte Bildqualität eine detailliertere Darstellung mimischer Muskulatur, wie der circumoralen Muskeln (Vinkka-Puhakka et al. 1989), des M. levator labii superioris et inferioris (Satiroglu et al. 2005) und des M. zygomaticus majors (McAlister et al. 1998). Aktuell existieren zwei standardisierte Protokolle zur Sonografie mimischer Muskeln (Alfen et al. 2013, Volk et al. 2013). Beide nutzen zur Quantifizierung manuell erhobene Muskeldurchmesser bzw. -querschnittsflächen sowie Grauwertanalysen. Die Arbeitsgruppe aus Jena führte zum Abschätzen der Muskelbewegung einen Kontraktilitätsindex ein, der die an einem Standbild in Ruhe und bei maximaler Kontraktion gemessene Muskelquerschnittsfläche bzw. -durchmesser in ein prozentuales Verhältnis setzt (Volk et al. 2014a). Es wurden für sieben Muskeln Referenzwerte an 140 gesunden Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 80 Jahren erstellt (Volk et al. 2014a). Die Test-Retest-Reliabilität des Protokolls wird sowohl im ein-Tages (Sauer 2015)- als auch im 14 Tage-Intervall als gut bis sehr gut eingeschätzt (Heinzi 2017). Die besondere Architektur ohne Faszien oder andere klare Begrenzungen der Muskeln zum umgebenden Gewebe stellt ähnlich wie beim MRT jedoch bei der manuellen Segmentierung eine Herausforderung für den Untersucher dar. Die Erzeugung von reliablen Ergebnissen verlangt ein standardisiertes Protokoll und ein hohes Maß an Erfahrung (Sauer 2015, Heinzi 2017). Ob dabei der Einfluss des sonografischen Aufnehmens von Videos oder die der nachträglichen manuellen Segmentation auf die Gesamt-Reliabilität überwiegt, ist bisher nicht untersucht worden. Mit dem Hintergrund des altersbedingten Muskelverlustes und damit einhergehenden kosmetischen Auswirkungen auf das Gesicht wurde die Sonografie

Einleitung

schon als Wirksamkeitsprüfung in einer Elektrostimulationsstudie eingesetzt (Kavanagh et al. 2012). In der weiteren klinischen Forschung ist der faziale muskuläre Ultraschall bisher an Patienten mit peripherer (Volk et al. 2014c) und zentraler Fazialisparese (Spoddeck 2019) erfolgreich erprobt worden und kann dabei als wichtiges Werkzeug in der Diagnostik und Verlaufskontrolle, wie beispielsweise für die Erfolgsbeobachtung nach Reinnervations- und Rehabilitationsverfahren dienen (Volk 2017). Im Vergleich mit der EMG kann sie bei Patienten mit akuter peripherer Fazialisparese in den ersten 14 Tagen nach Eintritt wertvolle Zusatzinformationen liefern (Volk et al. 2016), da mit der Nadel-EMG in diesem Zeitraum noch keine Aussagen getroffen werden können (Guntinas-Lichius und Sittel 2004). Nur eine sehr geringe oder gerade beginnende Reinnervation ist mit dieser Quantifizierungsmethode schwer objektivierbar, da sie hauptsächlich auf den morphologischen Veränderungen des Muskelgewebes basiert (Walker et al. 1990). Vor allem die Nadel-Elektromyographie sollte hier in diesem Bereich deutlich sensitiver sein. Auch erfolgt bisher eine dynamische Analyse der Muskelbewegung nur in begrenztem Maße. Statt wie bisher beim Kontraktilitätsindex das Verhältnis der Querdurchmesser in Ruhe und in Kontraktion zu berücksichtigen, wäre eine Beschreibung des gesamten Kontraktionsablaufs anhand von möglichst sensitiven Bewegungsparametern ein großer Fortschritt. Beim Augenschluss, aber auch beim Lächeln, ist die Dynamik und Synchronizität der Bewegung sowohl für die Funktion als auch für das ästhetische Empfinden des Gegenübers entscheidend (Kim et al. 2013).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Bedarf eines leicht verfügbaren und international verbreiteten Verfahrens zum Quantifizieren von Bewegungen der mimischen Muskulatur besteht. Es sollte dabei möglichst Untersucher-unabhängig und damit objektiv sein und die Muskulatur und ihre Funktion dynamisch charakterisieren. Erst mit solch einem einheitlichen objektiven Bewertungsverfahren wäre es möglich, die Vielzahl an verschiedenen therapeutischen Ansätzen und Methoden, welche in den verschiedenen Fachbereichen bestehen, zu vergleichen. Beispielsweise gibt es bis heute keine quantitativen Daten, wie sich mimische Muskeln nach der erfolgreichen chirurgischen Reinnervation über umgelenkte Axone des N. hypoglossus oder der motorischen Anteile des N. trigeminus im Hinblick auf Muskeltonus und Muskeldynamik unterscheiden. Ähnlich besteht auch eine mangelnde Evidenz für die Bewertung von muskulären Veränderungen nach einer physiotherapeutischen Therapie oder dem Einsatz von Botulinumtoxin. Auf all diesen Gebieten existieren eine

Vielzahl an konkurrierenden Therapieansätzen und obwohl immer wieder Studien zu dem Thema publiziert werden, sind Fortschritte aufgrund der mangelnden Vergleichbarkeit kaum zu erkennen.

1.5 Speckle Tracking

1.5.1 Mathematisch-physikalische Parameter der Muskelkontraktion

Die Funktion eines Muskels ist es, Kraft zu entwickeln. Aus mechanischer Sicht sind dazu zwei Komponenten wichtig: die Bewegung und die Deformation des Muskels. Ein Körper kann sich bewegen ohne eine Verformung auszuführen. Das ist der Fall, wenn sich alle seine Anteile mit der gleichen Geschwindigkeit fortbewegen. Hingegen gibt es keine Deformation ohne Bewegung. Allerdings muss sich ein sich verformender Körper in seiner Gesamtheit nicht relativ zum Raum bewegen. Es könnten sich auch nur die Positionen seiner Anteile zueinander ändern (Støylen 2018). Zur objektiven Beurteilung der Muskelfunktion ist die Quantifizierung und Evaluierung beider Größen, der Bewegung und Verformung, wesentlich (Støylen 2018, Keller 2007). Im folgenden Kapitel werden mathematisch-physikalische Parameter zur Beschreibung dieser Größen erläutert.

1.5.1.1 Displacement

Das Displacement beschreibt die Veränderung des Ortes eines Objektes, also die absolute Positionsänderung und ist damit ein Parameter der Bewegung. Es wird in der Sonografie in Millimetern angegeben (Keller 2007, Støylen 2018).

1.5.1.2 Velocity

Ein weiterer Bewegungsparameter ist die Geschwindigkeit, in der Sonografie (Tissue) Velocity V genannt. Sie gibt an, wie weit sich ein Objekt innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls fortbewegt und wird mathematisch wie folgt definiert (Støylen 2018).

$$V = \frac{l_0 - l_t}{t} = \frac{\Delta l}{t}$$

Dabei gibt Δl die Längenänderung und t das Zeitintervall an. Als gebräuchliche Einheit gilt [cm/s]. Nimmt man nun an, dass eine Zeiteinheit unendlich klein ist, so kann man die Velocity auch als Funktion über die Zeit wie folgt ausdrücken (Keller 2007).

$$V(t) = \frac{\Delta l}{\Delta t}$$

Die Velocity ist die erste Ableitung des Displacements nach der Zeit und kann so aus dem Displacement abgeschätzt werden (Pedrizzetti et al. 2016).

1.5.1.3 Strain

Strain oder einfach Deformation entsteht durch die Applizierung von Stress (Kraft pro Querschnittsfläche eines Materials). Strain ist eine dimensionslose Größe. Die resultierende Deformation wird entweder als Bruchteil oder als Prozentsatz der Ursprungsdimension angegeben. Für einen eindimensionalen (unendlich dünnen) linearen Körper wird die Strain S mathematisch definiert als (Mirsky und Parmley 1973):

$$S = \frac{l - l_0}{l_0} = \frac{\Delta l}{l_0}$$

wobei l die momentane Länge, l_0 die Ausgangslänge und Δl die Längenänderung beschreibt. Die Ursprungslänge bezieht sich dabei auf die Länge des Muskels in Ruhe bzw. ohne eine Einwirkung eines Stresses. Ist die Länge des Körpers zu jedem beliebigen Zeitpunkt während der Deformation bekannt, kann eine momentane Strain als Funktion über die Zeit berechnet werden:

$$S(t) = \frac{l(t) - l(t_0)}{l(t_0)}$$

mit $l(t)$ als Länge zum Zeitpunkt t und $l(t_0) = l_0$. Bei dieser Definition wird die Strain auch als Lagrangian Strain bezeichnet, da sie relativ zur Ursprungslänge angegeben wird (Pislaru et al. 2002, D'Hooge et al. 2000). Eine andere Art der Bestimmung der Deformation setzt die Längenänderung in Bezug zur Länge des Körpers im vorherigen Zeitintervall. Die so errechnete momentane Strain wird Natural Strain genannt. Der Referenzwert ist dabei nicht fix wie bei der Lagrangian Strain, sondern ändert sich über den Deformationsprozess (D'Hooge et al. 2000). Beide Größen können über einen logarithmischen Zusammenhang ineinander umgerechnet werden (Keller 2007). Bei einer kleinen Deformation ergeben Lagrangian und Natural Strain sehr ähnliche Werte. Bei größerer Deformation werden durch die verschiedenen Bezugswerte die Unterschiede relevant (Dandel und Hetzer 2009). Bei der Speckle Tracking Sonografie wird die Lagrangian Strain berechnet (Geyer et al. 2010).

Die Überlegungen bisher waren auf eine eindimensionale Situation beschränkt. Deformation, also die Verlängerung oder Verkürzung eines Körpers, kann im Raum

entlang der Achsen stattfinden. Diese Verformung nennt man normal Strain. Außerdem ist eine Distorsion, eine relative Lageveränderung der Grenzen eines Körpers, möglich. Die so entstehende Strain wird als shear Strain bezeichnet. Für einen zweidimensionalen Körper ergeben sich so vier Strain Komponenten, zwei normal Strain und zwei shear Strain, Bei einer dreidimensionalen Situation wird es noch komplexer mit drei normal Strain entlang der Achsen x, y, und z, sowie 6 shear Strain. Theoretisch gesehen ist die Angabe alle Komponenten nötig, um die Deformation eines Körpers korrekt beschreiben zu können (D'Hooge et al. 2000).

1.5.1.4 Strain Rate

Die Strain Rate SR ist die Geschwindigkeit, mit der sich ein Körper deformiert. Sie ist somit die Veränderung der Strain über die Zeit. Als Einheit ergibt sich daraus [1/s] (Pislaru et al. 2002).

$$SR = \frac{\Delta S}{\Delta t}$$

Wird der Abstand zwischen zwei Zeitpunkten als unendlich klein aufgefasst, kann die Strain Rate mathematisch auch als erste Ableitung der Strain nach der Zeit definiert werden. Da die Strain als Lagrangian/Natural Strain oder als Normal/Shear Strain berechnet werden kann, ist es auch möglich die Strain Rate als eben solche anzugeben (D'Hooge et al. 2000, Dandel und Hetzer 2009).

Die vier Parameter (Displacement, Velocity, Strain und Strain Rate) können über mathematisches auf und ableiten ineinander umgerechnet werden. Die Strain Rate beispielsweise ist die erste räumliche Ableitung der Velocity und kann damit eine verbesserte räumliche Auflösung für die Lokalisation von erkrankten Muskelarealen liefern (Geyer et al. 2010).

1.5.2 Verfahren

Bei der sonografischen Darstellung von weichen Geweben (Leber, Muskeln etc.) im B-Bild entsteht ein granuliertes gesprenkeltes Erscheinungsbild, das Speckle Muster genannt wird (Burckhardt 1978). Speckles (engl. für Sprenkel, Tupfen) sind kleine akustische Marker, die durch die multiple Interferenz von ausgesendeten und reflektierten Ultraschallwellen erzeugt werden (Støylen 2019). Das Speckle Muster ist also ein Interferenzwellen-Muster. Es ist dabei abhängig von der Architektur und Struktur des Gewebes, aber repräsentiert es nicht direkt und wird daher als Artefakt

Einleitung

angesehen (Sutherland et al. 1999). Aufgrund des Entstehungsprozesses kommt es zu einer zufälligen Verteilung der Speckles, welche jeder Region im Gewebe ein charakteristisches Muster zuweist. So können verschiedene Regionen voneinander unterschieden werden (Støylen 2019). Manche Autoren vergleichen diesen Effekt mit der Individualität eines Fingerabdrucks (Keller 2007). Die Größe einer Region wird mit 20-40 Pixeln angegeben (Leitman et al. 2004). Wenn ein Objekt zweimal unter den exakt gleichen technischen Bedingungen (z.B. zeitliche und räumliche Auflösung, Schallkopfeinstellungen, Winkelverhältnissen) sonografiert wird, bleibt auch das Speckle Muster unverändert (Burckhardt 1978).

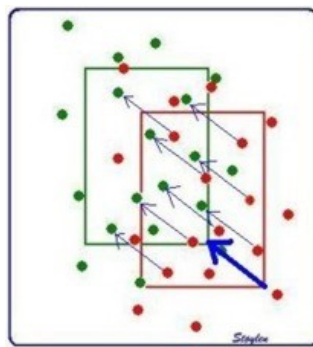


Abbildung 2: Visualisierung des Speckle Tracking Prozesses (Støylen 2019). Im Ultraschallbild wird eine Region of Interest (ROI, hier äußeres blaues Rechteck) festgelegt. Darin können mehrere Regionen (rotes Rechteck) mit spezifischem Speckle (rote Punkte) Muster identifiziert werden. Ein Bild-Verarbeitungsalgorithmus verfolgt dieses Muster (blaue Pfeile) und erkennt es in einem zeitlich darauffolgenden Bild wieder (grünes Rechteck mit grünen Punkten)

Sonografische Rohdaten beinhalten eine zeitliche Sequenz von B-Bild-Ultraschall-Bildern. Zur Abschätzung von Gewebsbewegung können die charakteristischen Speckle Muster oben genannter Regionen von Bild zu Bild verfolgt werden. Es werden dazu zeitliche und räumliche Bild-Verarbeitungsalgorithmen verwendet, welche die Speckle-Regionen auswählen und über eine Abfolge von Bildern wiedererkennen (Leitman et al. 2004).

Das Displacement als absolute Positionsänderung kann mittels Speckle Tracking direkt erfasst und daraus die Velocity abgeleitet werden. Zum Abschätzen der Verformungsparameter wird die relative Position zweier Regionen zueinander erfasst und aus deren Änderung die Strain und nachfolgend auch die Strain Rate berechnet (Støylen 2018). Das Speckle Tracking wurde historisch gesehen zuerst als

zweidimensionale Technik entwickelt (Leitman et al. 2004). Mit der Verbesserung der Computertechnik und Verarbeitungsleistung lassen neuere Ansätze, vor allem aus dem Fachgebiet der Kardiologie, mittlerweile auch Messungen im dreidimensionalen Raum zu (Biswas et al. 2013).

1.5.3 Grenzen der Methode

Eine Hauptlimitation des Speckle Trackings ist die starke Abhängigkeit von der Bildqualität. Die räumliche Auflösung des Ultraschallbildes nimmt aufgrund der physikalischen Eigenschaften der Ultraschallwellen mit zunehmender Tiefe bzw. schallkopfferner ab. Umgekehrt sind dadurch oberflächlich lokalisierte Speckles besser verfolgbar als tiefe. Bei Geweben, welche eine große Ausdehnung bezüglich der Tiefe aufweisen, kann es so zu einer mangelnden Vergleichbarkeit der Messungen zwischen Subarealen kommen (Pedrizzetti et al. 2016). Bei ausreichend hoher (lateraler) räumlicher Auflösung ist die Technik des Speckle Trackings unabhängig vom Anschallwinkel der Ultraschallsonde. Als Bezugspunkt für Bewegungen wird nicht der Schallkopf angenommen, sondern das Gewebe entlang benachbarter festgelegter Segmente innerhalb der Region of interest (ROI) getrackt (Dandel und Hetzer 2009). Bei niedriger lateraler Auflösung „verschmieren“ die Speckles in lateraler Richtung. Bei Verfolgung einer Region während der Muskelkontraktion wird der laterale Aspekt der Bewegung aufgrund der geringeren Auflösung unterschätzt und das Tracking eher nach vertikal bzw. radial abweichen. Eine korrekte Verfolgung in lateraler Richtung ist so nicht möglich, zumindest nicht bis die beobachtete Region die ROI-Grenze erreicht. Das heißt, dass bei schlechter lateraler Auflösung ein Speckle Tracking nur entlang der Schallwellen akkurat ist und die Winkelunabhängigkeit aufgehoben ist (Støylen 2019).

Wie in Kapitel 1.5.2 beschrieben ist das Speckle Muster bei gleichen Bedingungen als wiederholbar stabil anzusehen. In der Praxis ergeben sich jedoch von Bild zu Bild kleine Abweichungen. Das kann hauptsächlich zwei Gründe haben. Zum einen kann sich das beobachtete Areal durch die Muskelbewegung aus dem Schallbereich herausbewegen. Zum anderen ergeben sich durch die Interferenz der Ultraschallwellen untereinander eben doch geringe, wenn auch vernachlässigbare Unterschiede. Beide Effekte sind vorrangig beim Herzmuskel beschrieben und werden auf Torsions- und Rotationsbewegungen, sowie der damit einhergehenden Änderung der Binnenstruktur des Myokards zurückgeführt (Støylen 2019). Bei einer hohen

Bildwiederholungsrate (Frame Rate) sind diese kleinen Abweichungen nicht relevant. Jedoch können sie bei geringerer Frame Rate dazu führen, dass nicht mehr gleiche Muster, sondern nur noch ähnliche erkannt werden können (Støylen 2019).

Für eine gute Trackingqualität ist also eine hohe zeitliche sowie räumliche Auflösung wünschenswert. Die technischen Einstellungen für das Speckle Tracking sind demnach ein Kompromiss aus beiden. Im Ultraschall beeinflussen sich Frame-Rate, Tiefenwert und line density (als Maßzahl für die laterale Auflösung) gegenseitig. In der Echokardiografie wird eine Frame Rate von 50-70/s als optimal empfohlen. Bei höheren Werten ist eine ausreichend gute räumliche Darstellung des Herzens nicht mehr gegeben (Dandel und Hetzer 2009).

1.5.4 Anwendung

Im klinischen Alltag wird die Technik des Speckle Trackings hauptsächlich im Rahmen der Echokardiografie eingesetzt. Die Validierung am Herzmuskel erfolgte in Vergleichsstudien mit den Verfahren der Sonomikrometrie und MRT und bestätigte dessen zuverlässige Anwendbarkeit (Helle-Valle et al. 2005, Marwick 2006). Mittels Speckle Tracking ist es möglich, die systolische und diastolische Funktion des Herzens, insbesondere des linken Ventrikels, zu beurteilen. Dazu werden vor allem die Verformungsparameter Strain und Strain Rate herangezogen (Pislaru et al. 2002). Die Speckle Tracking Echokardiografie kann beispielsweise zum Abschätzen der Schwere einer koronaren Herzkrankheit verwendet werden (Liang et al. 2006, Choi et al. 2009). Im Falle eines Myokardinfarkts können durch die mechanischen Eigenschaften des Gewebes Regionen von avitalem und vitalem Herzmuskel unterschieden werden. Die Höhe der longitudinalen Strain ist dabei im betroffenen Areal signifikant reduziert und korreliert mit dem Spitzenwert der Masse an Infarktgewebe (Gjesdal et al. 2007, Helle-Valle et al. 2009). Außerdem verbessert es bei zusätzlicher Anwendung zu herkömmlicher zweidimensionaler Echokardiografie den Erkenntnisgewinn bei der Evaluation von Herzklappenerkrankungen. Die Muster adaptiver Remodelingprozesse können erkannt und eine subklinische kardiale Dysfunktion detektiert werden. Diese Möglichkeit hilft auch bei der frühzeitigen Feststellung anderer kardialer Erkrankungen wie der hypertensiven Herzerkrankung oder Kardiomyopathien (Geyer et al. 2010).

Einleitung

Neben der Kardiologie wird das Speckle Tracking inzwischen auch zur Evaluierung von Skelettmuskulatur und deren Muskelsehnen genutzt. Dabei ist die Anwendung der Technik meist Gegenstand aktueller Forschung und noch nicht im klinischen Alltag verankert. Physiologische Fragestellungen stehen im Vordergrund. Das Speckle Tracking wurde bisher schon erfolgreich an Nacken- und Halsmuskulatur (Peolsson und Peolsson 2014, van der Werff et al. 2014), Muskeln des Oberarms und des Schultergürtels (Lopata et al. 2010, Landen Ludvigsson et al. 2016), Abdominalmuskeln (Vasseljen et al. 2009), Rückenmuskulatur (Peolsson et al. 2015), Diaphragma (Hatam et al. 2014, Ye et al. 2013), M. tibialis anterior (Gijsbertse et al. 2017) und diversen Muskelsehnen, insbesondere der Sehne des M. flexor digitorum superficialis (Yoshii et al. 2011) und der Achillessehne (Arndt et al. 2012) angewendet. Weiterhin wurde die Technik zur Beurteilung der muskulären und tendinösen Beeinträchtigung bei einzelnen Erkrankungen eingesetzt. Beispielweise untersuchte eine Arbeitsgruppe in Schweden die Auswirkungen des Schleudertraumas auf die dorsale Nackenmuskulatur bei bleibenden Schmerzen und Funktionsbeeinträchtigungen (Rahnama et al. 2018, Peterson et al. 2016, Peterson et al. 2015). Froberg et al. verglichen Displacement-Muster von gesunden Probanden und Patienten nach Achilles-Sehen-Reparatur (Froberg et al. 2017). Eine Übertragung der Technik auf Gesichtsmuskulatur wurde bisher nicht durchgeführt.

2 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit verfolgte zwei Ziele: die Reevaluierung der statischen und dynamischen Sonografie der mimischen Muskulatur im Hinblick auf die Reliabilität und zusätzlich die Einführung des sonografischen Speckle Trackings bei Gesichtsmuskulatur am Beispiel des M. orbicularis oculi.

Es besteht international der Bedarf an einem verfügbaren, objektiven und verbreiteten Verfahren zum Quantifizieren von Bewegungen der mimischen Muskulatur. Das zuletzt in der hiesigen Arbeitsgruppe entwickelte Ultraschallprotokoll zur statischen und dynamischen Sonografie der mimischen Muskulatur (Volk et al. 2014a, Volk et al. 2014b) war bisher nur von den Autoren evaluiert worden. Die vorliegende Arbeit sollte deshalb überprüfen, ob mit der von Maik Sauer erstellten Anleitung (Sauer 2015) ausreichende Fähigkeiten zum Erreichen einer ebenfalls guten Reliabilität erlernt werden können. Durch die Wahl veränderter Untersuchungsbedingungen sollte gleichzeitig eine flexiblere Anwendung im klinischen Alltag bewertet werden. Um das Protokoll weiter zu verbessern, sollte der Einfluss des Sonografierens und der nachträglichen Bildanalyse auf die Reliabilität eingeschätzt werden. Das o. g. Protokoll zieht durch den Vergleich von Durchmesser und Querschnittsfläche vor und nach Kontraktion nur indirekt einen Rückschluss auf die Muskeldynamik. Direkte Parameter der Muskelkontraktion können damit nicht erhoben werden. Dieses Defizit betrifft alle erfassten mimischen Muskeln, insbesondere aber den M. orbicularis oculi. Aufgrund seiner Anatomie und des speziellen Kontraktionsablaufes ist dessen Funktion im bisherigen Protokoll besonders schlecht abgebildet (Sauer 2015). Als einziger Augenschließer ist die Evaluation der Bewegungen dieses Muskels aus physiologischer und klinischer Sicht von außerordentlicher Bedeutung. Deshalb stellt die Erweiterung der bisher zur Verfügung stehenden Möglichkeiten der dynamischen Quantifizierung von Muskelbewegungen im Gesicht ein zweites Ziel dieser Arbeit dar.

In einer Pilotstudie sollte die in der Echokardiografie bereits etablierte Technik des sonografischen Speckle Trackings auf den M. orbicularis oculi übertragen und hinsichtlich der Reliabilität im neuen Anwendungsfall getestet werden. Der Versuchsablauf sollte dabei so gewählt werden, dass sowohl die Wiederholbarkeit des Speckle Trackings als Technik ohne starke umweltbedingte Störfaktoren als auch die Reproduzierbarkeit in einem möglichen späteren klinischen Setting erfasst werden können. Nach Gordon und Marur et al. werden zu Ausführung verschiedener

Ziele der Arbeit

Bewegungen unterschiedliche Anteile des M. orbicularis oculi rekrutiert (Gordon 1951, Marur et al. 2014). Diese Aussage sollte mit den erhobenen Daten zum physiologischen Kontraktionsablauf beim willkürlichen Blinzeln überprüft werden. Im Detail sollte untersucht werden, ob die pupillennäher gelegenen Anteile des M. orbicularis oculi beim Blinzeln aktiver sind als die pupillenferner gelegenen Anteile des Muskels.

3 Material und Methoden

Diese Studie ist Teil eines durch die Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena genehmigten Forschungsvorhabens. Es liegt ein positives Ethikvotum zur Sonographie von Gesichtsmuskulatur (3895-09/13) und auch zur Elektrostimulation im Gesicht (Nr. 4876-07/16) vor. Die vorliegende Dissertation gliedert sich in zwei Teile. Im ersten wird das bekannte und in der Forschungsgruppe etablierte Protokoll zur statischen und dynamischen Sonografie der mimischen Muskulatur hinsichtlich seiner Reliabilität reevaluiert. Im zweiten wird die bisher noch nicht an mimischer Muskulatur erprobte Technik des Speckle Trackings auf Bewegungen des M. orbicularis oculi übertragen.

3.1 statische und dynamische Sonografie der mimischen Muskulatur

Diese klinische Studie wurde gemeinsam mit Anne Heinzl durchgeführt. In der Dissertation von Frau Heinzl wurde insbesondere auf den Einfluss der Länge des Zeitintervalls auf die Interobserver-Reliabilität eingegangen (Heinzl 2017), währenddessen hier die Interrater-Reliabilität im Mittelpunkt steht.

3.1.1 Probanden

Es nahmen insgesamt zehn Probanden an dieser Studie teil, davon je fünf Frauen und Männer. Das Alter lag zwischen 21 und 27 Jahren (Median: 21,5 Jahre). Alle Versuchspersonen wurden im Vorfeld über die Untersuchung aufgeklärt und stimmten freiwillig und unentgeltlich der Teilnahme zu. Es lagen weiterhin auch keine neurologischen Vorerkrankungen vor, insbesondere keine präsenile oder zurückliegende Gesichtsnervenlähmung sowie sonstige Erkrankung der mimischen Muskulatur. Auch Unfälle oder große Operationen im Kopf/Halsbereich, sowie Injektionen von nervenlähmenden Substanzen wurden anamnestisch ausgeschlossen.

3.1.2 Ultraschallprotokoll

Zur Reliabilitätsüberprüfung des bestehenden in der Literatur empfohlenen Ultraschallprotokolls wurde die Untersuchung nach dem in der Dissertation von Maik Sauer vorgestellten Schema durchgeführt (Sauer 2015). Es enthält Ultraschallschnitte von sieben mimischen Muskeln und zwei Kaumuskeln in Ruhe und bei willkürlicher Kontraktion. Die Schallkopfpositionen und inkludierten Muskeln sind in **Abbildung 3** dargestellt. Das genaue Platzieren der Sonde für die verschiedenen Ultraschallschnitte

ist in der Anleitung zur Sonografie von mimischer Muskulatur von Maik Sauer (Sauer 2015) detailliert angegeben. Daher wird an dieser Stelle auf eine ausführlichere Beschreibung verzichtet.

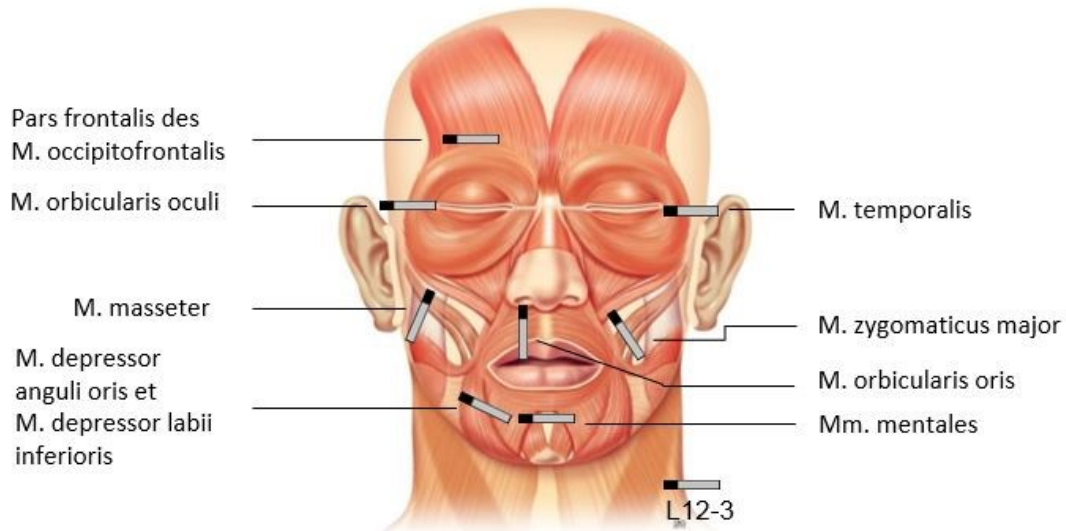


Abbildung 3: Überblick über die Ultraschallsondenpositionen des Protokolls zur statischen und dynamischen Sonografie der mimischen Muskulatur nach Sauer (Sauer 2015). (anatomische Darstellung: J. Geiling, Institut für Anatomie I, Universitätsklinikum Jena) graues Rechteck: Ultraschallkopf, die schwarze Markierung entspricht dem Marker am Ultraschallkopf und soll die Orientierung erleichtern.

Alle Ultraschalluntersuchungen erfolgten mit dem tragbaren Ultraschallgerät eZono 4000 (eZono, Jena, Deutschland) und einem Linearschallkopf (L 3-12) mit Frequenzbereich von 3-12 MHz. Die Ultraschallsonde wurde stets rechtwinklig und mit einer mindestens 1-2 cm dicken Gelschicht auf die Hautoberfläche aufgesetzt. Dieses Vorgehen soll das Komprimieren der dünnen mimischen Muskeln unter der Hautoberfläche durch den Aufsetzdruck des Schallkopfes reduzieren und Winkeleffekte bei der späteren Längen- und Flächenmessung minimieren. Außerdem kann so eine allzeit gute Ankopplung an die Haut erreicht werden. Für eine Untersuchung wurde stets der folgende Ablauf eingehalten:

Nach ausführlicher Aufklärung wurde die Ausführung der willkürlichen Bewegungen mit dem Probanden unter Zuhilfenahme eines Handspiegels geübt. **Tabelle 4** gibt einen Überblick über die genutzten Befehle zum Hervorrufen einer Kontraktion.

Tabelle 4: Kommandos zum standardisierten Ausführen von Gesichtsbewegungen.
Bei allen Probanden wurde der in dieser Tabelle abgebildete Wortlaut genutzt, um möglichst vergleichbare Bewegungsabläufe zu erzeugen.

Muskel	Befehl
Pars frontalis des M. occipitofrontalis	Augenbrauen nach oben ziehen
M. orbicularis oculi	Augen fest zukneifen
M. temporalis	Zähne fest aufeinander beißen
M. masseter	Zähne fest aufeinander beißen
M. zygomaticus major	lächeln
M. depressor labii inferiores und M. depressor anguli oris	Mundwinkel nach unten ziehen
Mm. mentales	Lippen fest aufeinander pressen
M. orbicularis oris	Lippen fest aufeinander pressen

In **Abbildung 4** ist eine beispielhafte Untersuchungssituation zu sehen. Der Proband wurde aufgefordert jede Bewegung zweimal mit größtmöglicher Kraft zu wiederholen. Das vorangestellte Üben sollte die Varianz des Bewegungsablaufs bei wiederholter Ausführung verkleinern, was für die Erhebung von reproduzierbaren Daten sehr wichtig ist. Das Benutzen eines Handspiegels als direkte Feedbackmaßnahme steigerte die Compliance der Probanden erheblich. Die Testperson konnte so in kurzer



Abbildung 4: sonografische Untersuchung der mimischen Muskulatur, genutzt wird ein tragbares Ultrachallgerät eZono 4000 (eZono, Deutschland) und ein Linearschallkopf (3-12 MHz). Zu sehen ist die Situation während der Darstellung der Mm. mentales.

Zeit ein Gefühl für die Stärke der Bewegungen entwickeln und sie anschließend leichter gleichförmig wiederholen.

Danach konnte mit der Datenerhebung begonnen werden. Zur Ultraschalluntersuchung befand sich die Testperson in bequemer horizontaler Lage. An jeder Schallkopfposition wurde vom Untersucher ein Bild in Ruhe und ein Video des Kontraktionsablaufs über zehn Sekunden aufgenommen. Die Muskeln wurden in einer festgelegten Reihenfolge abgearbeitet. Es wurde stets mit der linken Gesichtshälfte begonnen.

Zur Reliabilitätsprüfung soll die Varianz der Messungen zwischen zwei verschiedenen Untersuchern (Interobserver-Reliabilität) und innerhalb mehrerer Messungen eines Untersuchers (Intraobserver-Reliabilität) abgeschätzt werden. Pro Probanden wurden deshalb jeweils zwei Untersuchungen im Abstand von 14 Tagen (Zeitpunkte t_1 und t_2) von zwei verschiedenen Untersuchern (Anne Heinzl und Tabitha Schüler) durchgeführt. Auf diese Weise sind schlussendlich 40 Datensätze entstanden. Ein Schema dieses Ablaufs ist in **Abbildung 5** dargestellt. Die Untersucher führten die jeweilige Sonografie eigenständig und ohne Beobachtung des zweiten Untersuchers durch, so dass eine gegenseitige Einflussnahme, z.B. durch Merken der Schallkopfposition minimiert wurde.

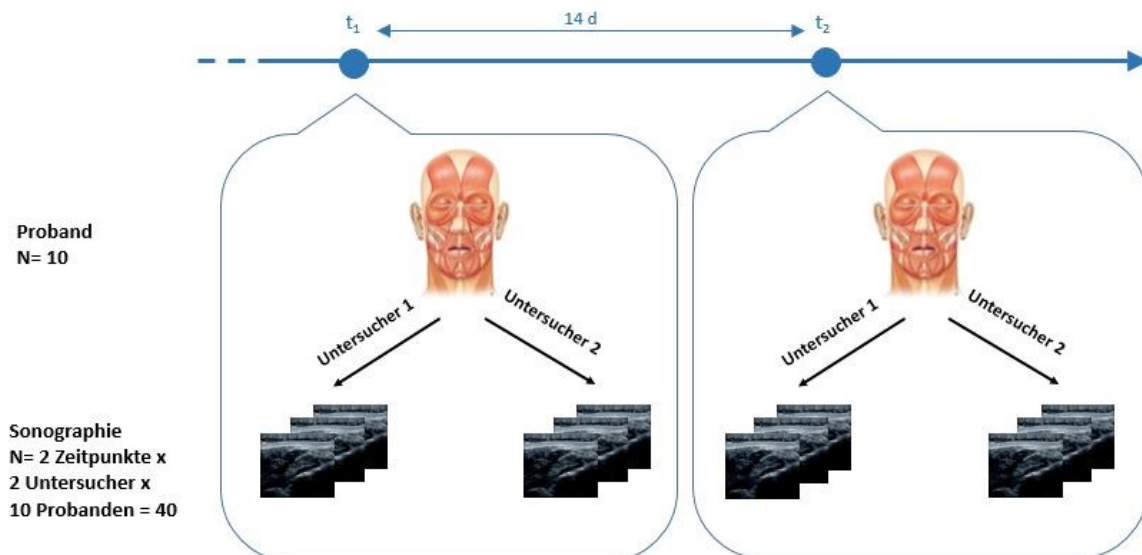


Abbildung 5: Schema des Versuchsablaufs, Grafik verändert nach (Schüler et al. 2016). Im Abstand von 14 Tagen wurden an den gleichen zehn Probanden jeweils zwei Ultraschalluntersuchungen durchgeführt, eine pro Untersucher. So sind zu jedem Untersuchungszeitpunkt (t_1 und t_2) 20 Sonographie-Datensätze entstanden, 40 insgesamt.

3.1.3 Auswertung der Ultraschallsequenzen

Zur weiteren Analyse wurden die Ultraschallvideos im .avi-Format exportiert, auf einen USB-Stick gespeichert und auf einen externen Laptop-PC (Windows 7, 64bit, 8 GB RAM) übertragen. Zum Anzeigen und Bearbeiten wurde der Sante DICOM Editor 3D (Santesoft LTD, Nicosia, Zypern) verwendet und die Dateien mit der Funktion File/Batch/Convert in ein DICOM-Format konvertiert.

Da mimische Muskulatur keine Faszie besitzt und fest mit dem Unterhautgewebe verwachsen ist (Freilinger 1990), gibt es keine natürliche Grenze. Damit fällt es selbst dem geübten Anwender z. T. schwer, eine klare Trennung zwischen Muskelgewebe und umliegenden Bindegewebe festzulegen. Umso wichtiger ist es, einen zuverlässigen Ablauf zum Finden von Helligkeit- und Kontrasteinstellungen bei der Segmentierung und Vermessung dieser Muskeln festzulegen. Basierend auf dem von der Software vorgeschlagenen Presets „US-low Contrast“ wurden für diese Muskeln geeignete Voreinstellungen experimentell ermittelt. Die Autorin und Anne Heinzl empfehlen für mimische Muskulatur eine Ansicht bei einer Einstellung von Level = 110 und Window = 130 (Level/Window-Skala: Min. 155, Max. 256) im Sante DICOM Editor 3D (Heinzl 2017). Ausgehend davon musste für einzelne Muskeln trotzdem noch einmal nachjustiert werden. Die meisten mimischen Muskeln liegen sehr oberflächlich, einzelne wie z.B. der M. zygomaticus major mit ca. 7-12 mm allerdings vergleichsweise tief. Auch variiert beispielsweise aufgrund von Altersunterschieden und verschiedener Zusammensetzung und Ausprägung des Unterhautgewebes die Echogenität des Gewebes interindividuell. Eine fixe Festlegung der Einstellung über alle Probanden und Muskeln schien deshalb nicht sinnvoll.

Zum Quantifizieren der Muskeln und ihrer Kontraktion werden beim Ultraschallprotokoll nach Maik Sauer (Sauer 2015) Quer- und Längsdurchmesser bzw. die Muskelquerschnittsfläche in Ruhe und bei maximaler Kontraktion erfasst. Um die jeweiligen geeigneten Standbilder für die Messungen auszuwählen, wurde zu Beginn das Video zweimal komplett angesehen. Dabei wurde nach dem ersten Durchlauf ein Abschnitt einer Kontraktion gewählt, in welcher der Muskel sowohl in Ruhe als auch bei maximaler Kontraktion gut und vollständig zu sehen ist. Beim zweiten Videodurchlauf wurde dann aus diesem Abschnitt ein Standbild für die Messungen in Ruhe und das Standbild bei maximaler Kontraktion bestimmt. Dieses Vorgehen hat einerseits den Vorteil, dass beide Bilder zweifelsfrei aus einem Kontraktionsablauf

stammen. Andererseits konnte sichergestellt werden, dass der Schallkopf zwischen beiden Messzeitpunkten nicht verrutscht ist und durch Messungen in einem anderen Anteil des Muskels die Werte verfälscht wurden.

Bei beiden Standbildern konnten anschließend die Muskelgrößen quantifiziert werden. Bei den Muskeln, bei denen die Querschnittsfläche auf dem Ultraschallbild komplett abgebildet wurde (Mm. mentales, M. depressor anguli oris, M. depressor labii inferiores, M. zygomaticus major), konnten sowohl deren angeschnittene Fläche, als auch Quer- und Längsdurchmesser bestimmt werden. Bei den übrigen Muskeln (M. masseter, M. temporalis, M. orbicularis oris, M. orbicularis oculi, Pars frontalis des M. occipitofrontalis) war die Erhebung einer Fläche nicht sinnvoll und es wurde ausschließlich deren Querdurchmesser ausgemessen.

Zum Berechnen einer Querschnittsfläche wurde der Bereich des Muskels kleinschrittig mit dem Selection-Tool Polygon umfahren. Dazu musste manuell die Grenze zwischen Muskel und umliegenden Gewebe gesetzt werden. Die Polygon-Funktion wurde dem Freehand-Tool gegenüber bevorzugt, weil es bei letzterem nicht möglich war während der Segmentierung abzusetzen und beispielsweise durch Zoomen die exakte Grenze zu finden. Die Software konnte anschließend die Fläche innerhalb der festgelegten Einfassung (= Region of Interest, kurz: ROI) über „Kept Selection Info“ in px^2 ausgeben.

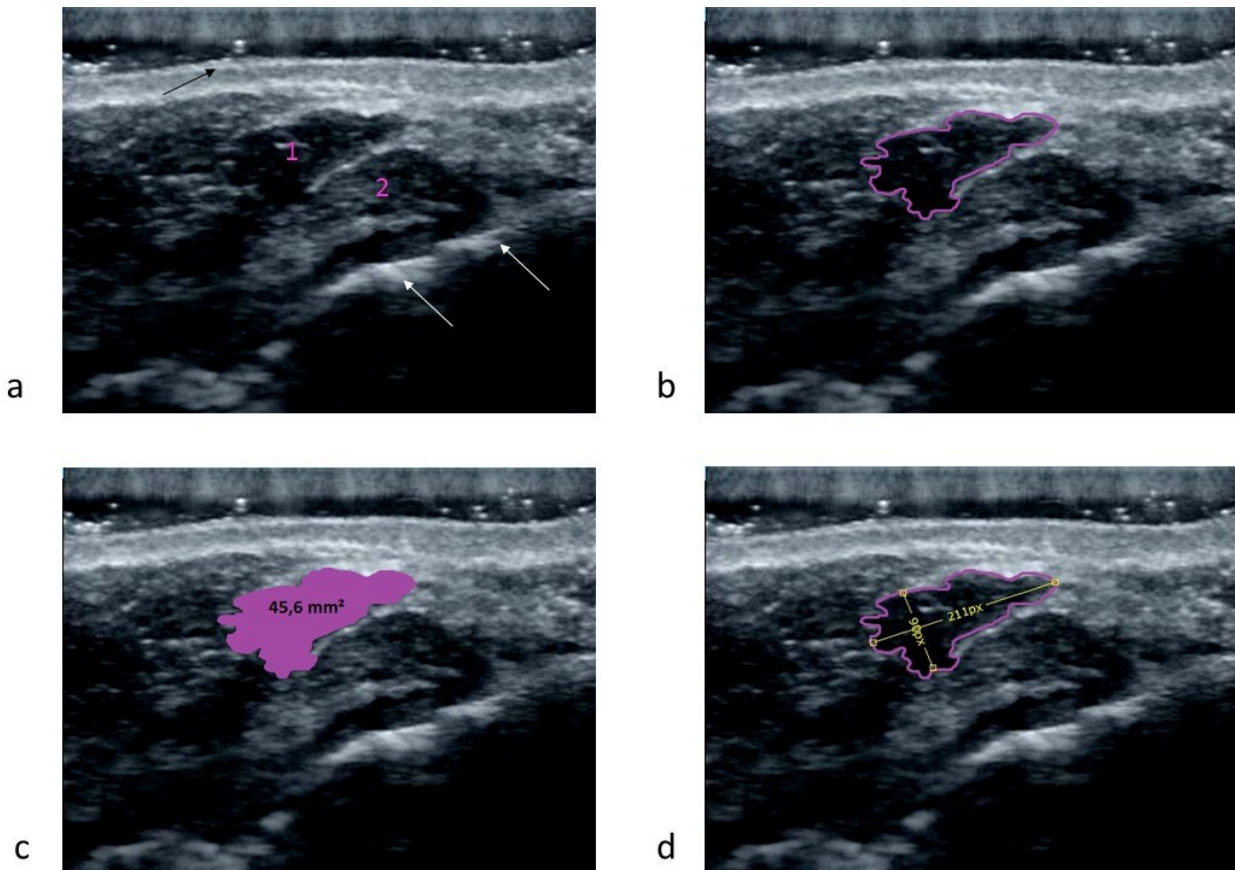


Abbildung 6: Segmentation am Beispiel des M. depressor anguli oris

- a) Originalultraschallbild in Ruhe, weiße Pfeile - Grenzecho der Alveolarfortsätze, schwarzer Pfeil – Hautoberfläche, 1 – M. depressor anguli oris, 2 - M. depressor labii inferioris
- b) Der Anschnitt des Muskels wird mittels Polygon-Tool umfahren
- c) Die Fläche innerhalb der Umfahrung kann von der Software ausgegeben werden
- d) Einzeichnen der Längs-und Querdurchmesser

Als Längsdurchmesser wird die größte Ausdehnung des Muskels in seiner Längsachse definiert. Er liegt dabei immer innerhalb der Grenzen der ROI. Der Querdurchmesser steht in jedem Fall orthogonal zum Längsdurchmesser. In Bildern bei denen nur der Querdurchmesser erfasst wird, ist gedanklich die Muskellängsachse zu finden und der Querdurchmesser anschließend an dieser orientierend anzulegen.

Abbildung 6 zeigt das Festlegen der ROI und das Finden der Durchmesser am Beispiel des M. depressor anguli oris.

Die vom verwendeten Ultraschallgerät eZono 4000 exportierten Bild- und Videodateien enthielten im Header keine Informationen zur Distanzmessung wie im DICOM-Format normalerweise üblich. Die Software konnte deshalb Abstände und Flächen nur in Pixel (px) bzw. Quadratpixel (px^2) ausgeben. Deshalb war eine Kalibrierung des Ultraschallgeräts zum Finden eines Umrechnungsfaktors von px in SI-Einheiten nötig. Die Firma eZono (Jena, Deutschland) stellte ein am Phantom angefertigtes Eichbild zur Verfügung (**Abbildung 7**). Mit diesem wurde die gerät-interne Maßgebung überprüft und als verlässlich eingeschätzt.



Abbildung 7: Kalibrierung der Distanzmessung des Ultraschallgeräts eZono 4000. (1) Eichbild vom Kalibrierphantom (eZono, Jena, Deutschland). Der Abstand der Mitte der Kreise voneinander und vom Bildrand entspricht genormt 1 cm. Mit dem Gerät-internen Vermessungstool kann dieser Abstand nachgemessen werden (Ergebnis rechter oberer Bildrand) und so dessen Maßstab überprüft werden.

Es wurde anschließend am Ultraschallgerät mittels verfügbarer Linien- und Formgebung ein Kalibrierbild erstellt (**Abbildung 8a**). Es enthält zwei Linien und einen Kreis. Die Größe der gezeichneten Formen kann vom Gerät angezeigt werden. Dieses Eichbild wurde in das Anzeige- und Bearbeitungsprogramm Sante DICOM Editor 3D übertragen und von beiden Untersuchern jeweils dreimal vermessen (**Abbildung 8b**).

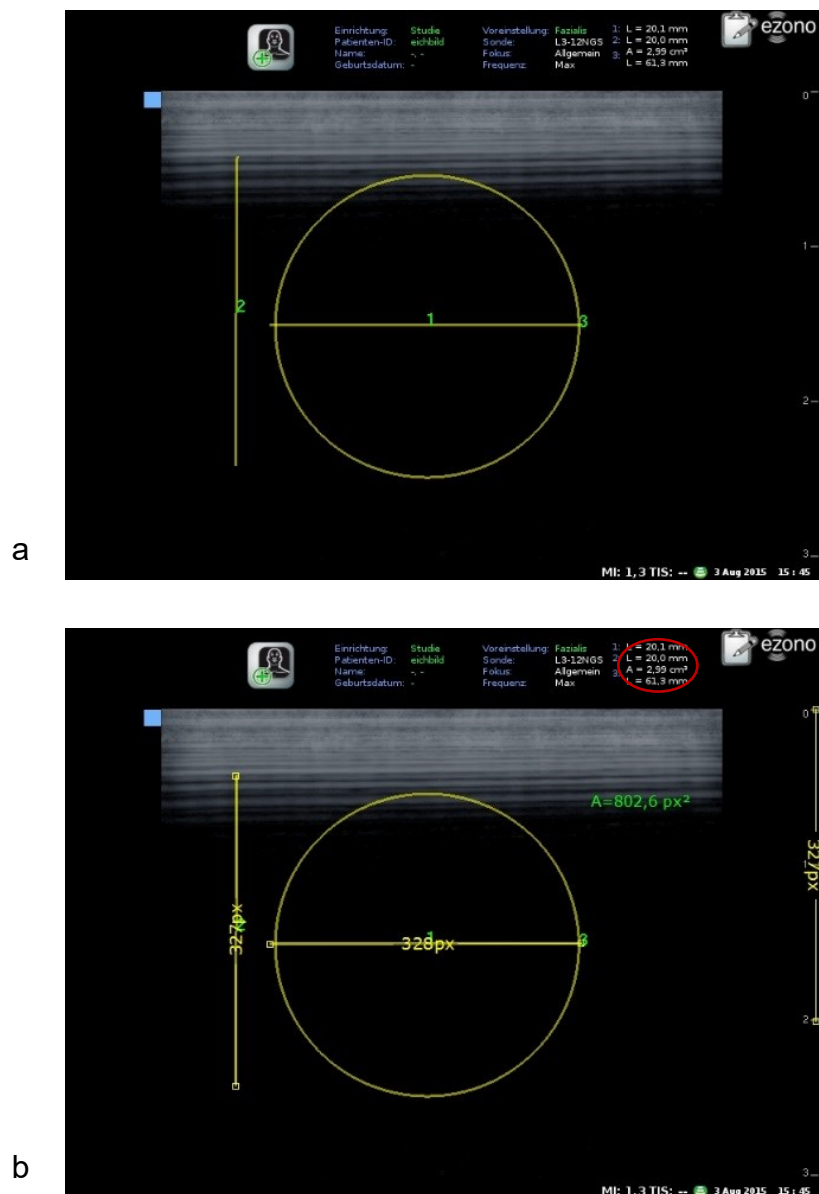


Abbildung 8: Kalibrierung der Distanzmessung des Ultraschallgeräts eZono 4000. (2) Mittels Gerät-internem Vermessungstool wurde ein Eichbild erstellt (a), das aus zwei Linien (1 und 2) und einem Kreis besteht. Die Maße werden automatisch ausgegeben (rechter oberer Bildrand). Diese Formen und der Maßstab am Rand des Bildes wurden anschließend in der Software vermessen (b). Die Ergebnisse in *px* und die zuvor bestimmten Maße in *mm* konnten zur Erstellung eines Umrechnungsfaktors benutzt werden.

Mit diesen Daten und dem Wissen über die realen Maße der Formen konnte anschließend ein gemittelter Umrechnungsfaktor errechnet werden:

$$1\text{ mm} \approx 16,358\text{ px und } 1\text{ mm}^2 = 267,594\text{ px}^2$$

Mit dem Sante DICOM Editor 3D kann nur auf 1 px (ca. 0,06 mm) genau gemessen werden. Deshalb war es sinnvoll und vertretbar, die jeweiligen Umrechnungsfaktoren auf drei Dezimalstellen zu runden. Die Zahlenwerte wurden für die weitere Analyse manuell in Microsoft Excel (Microsoft, Corporation, Redmond, USA) übertragen.

Beide Untersucher segmentierten alle erhobenen 40 Ultraschalldatensätze, die selbst aufgenommenen Videos (n=20) und auch die des jeweils zweiten Untersuchers (n=20). So entstehen 80 verschiedene Messdatensätze, wobei acht zu einem Probanden gehören. Im Idealfall ohne inter- und intraindividuellen Abweichungen und Messfehler würden jeweils acht zusammengehörige Messungen den gleichen Wert ausgeben.

3.1.4 Statistik

Bei der Muskelsegmentierung wurden die Messwerte in tabellarischer Form in das Programm Microsoft Excel übertragen. Für eine statistische Analyse der Daten wurde ebenfalls Excel sowie die Statistiksoftware SPSS 23 (IBM, Ehningen, Deutschland) für Windows 7 (Microsoft, Redmond, USA) genutzt.

Durch den Versuchsaufbau können eine Intraobserver-Reliabilität, eine Interobserver-Reliabilität und eine Interrater-Reliabilität berechnet werden (**Abbildung 9**). Die Intraobserver-Reliabilität vergleicht in dieser Arbeit die zwei Messwertdatensätze, die ein Untersucher von den zu zwei Zeitpunkten (im Abstand von 14 Tagen) selbst erstellten Ultraschallvideosätzen erhoben hat. Die Ultraschallvideos des anderen Untersuchers und auch dessen Messwerte von Videos des Untersuchers 1 werden dabei nicht betrachtet. Die Intraobserver-Reliabilität erfasst dabei sowohl die Abweichung, welche bei der Sonografie entstanden sind („Sonografie-Fehler“, wie z. B. geringfügig verschiedene Schallebenen oder Winkelleffekte), als auch die Varianz, die beim Segmentieren („Segmentierungsfehler“) entsteht. Die Interobserver-Reliabilität ist definiert als der Wert an Präzision, der erreicht werden kann, wenn ein Untersucher die Ultraschallvideos des anderen Untersuchers segmentiert und umgekehrt. Sie bezieht dabei den „Sonografie-Fehler“ und den „Segmentierungsfehler“ mit ein. Für die Berechnung der Interrater-Reliabilität werden

die Messwerte herangezogen, welche beide Untersucher von denselben Ultraschallvideos erhoben haben. Es wird dadurch der „Sonografie-Fehler“ nicht einbezogen. Mit dem Vergleich von Interobserver-Reliabilität und Interrater-Reliabilität können später Rückschlüsse auf den Einfluss des manuellen Segmentierungsprozesses auf die Verlässlichkeit des Ultraschallprotokolls gewonnen werden.

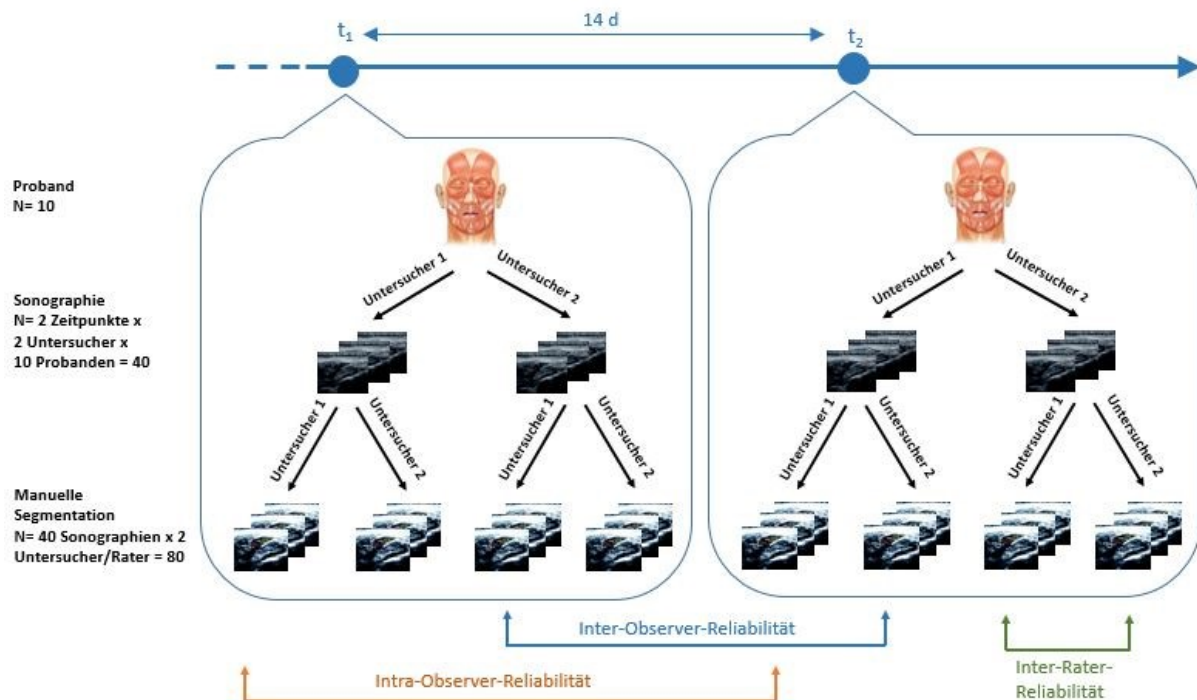


Abbildung 9: schematischer Versuchsablauf der Reliabilitätsprüfung, verändert nach (Schüler et al. 2016). Es wurden jeweils zwei Messungen an zwei Zeitpunkten im Abstand von 14 Tagen von zwei Untersuchern durchgeführt (siehe 3.1.2). Alle entstandenen 40 Datensätze wurden separat von beiden Untersuchern ausgewertet. So kann eine Intra- und Interobserver-Reliabilität, sowie eine Interrater-Reliabilität berechnet werden.

Zur Quantifizierung der Reproduzierbarkeit der Daten wurde eine Reliabilitätsanalyse mittels Intraklassenkorrelation durchgeführt. Die Intraklassenkorrelation ist ein Maß für die Übereinstimmung mehrerer Untersucher bzw. mehrerer Testreihen eines Untersuchers mit derselben Metrik. Der berechnete Intraklassenkorrelation-Koeffizient (engl Intraclass correlation coefficient ICC) nimmt definitionsgemäß Werte zwischen 0 und 1 an, wobei 0 keine Reliabilität und 1 eine perfekte Reliabilität anzeigt. Ein ICC von 0,8 bedeutet, dass 20% der Messwertabweichung auf den Messfehler zurückzuführen ist (Weir 2005). Ein hoher ICC entsteht durch eine hohe Varianz des wahren Wertes der Testobjekte und eine geringe Abweichung der Testreihen zueinander (Wirtz und Caspar 2002).

3.2 Speckle Tracking des M. orbicularis oculi

Das folgende Kapitel beschreibt Probanden, Ultraschallprotokoll, dessen Post-Processing-Analyse, sowie statistische Überlegungen zum Teilexperiment Speckle Tracking des M. orbicularis oculi.

3.2.1 Probanden

Alle an der Studie teilnehmenden Probanden waren gesunde Personen, die sich freiwillig und unentgeltlich zur Verfügung stellten. Es nahmen insgesamt vier Personen an der Studie teil, davon 3 Frauen und 1 Mann. Das Alter lag zwischen 22 und 42 Jahren mit einem Mittelwert von 31,25 und einem Median von 30,5 Jahren. Eine bestehende oder zurückliegende Schädigung bzw. Erkrankung der mimischen Muskulatur oder des N. facialis wurde im Vorfeld anamnestisch ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium waren zurückliegende plastische Operationen im Bereich der Orbita sowie Injektionen von nervenlähmenden Substanzen.

3.2.2 Untersuchungsprotokoll

3.2.2.1 Schallkopfposition und -orientierung

Alle Ultraschalluntersuchungen wurden mit dem tragbaren GE vivid-i (General Electric, Little Chalfont, Großbritannien) und einem Stick-Ultraschallkopf mit einem Frequenzbereich von 8 bis 13 MHz (i12L-RS) durchgeführt.

Es wurden verschiedene Schallkopfpositionen zur sonografischen Darstellung des M. orbicularis oculi getestet. Die Pars palpebralis sowie der frontale und nasale Anteil der Pars orbitalis erwiesen sich aufgrund des stark konkaven natürlichen Oberflächenreliefs für die Sonografie unzugänglich. Eine Platzierung des Schallkopfes im infraorbitalen Anteil der Pars orbitalis war hingegen möglich. Allerdings stellte sich der Zielmuskel in dieser Region als sehr dünn sowie schlecht abgrenzbar dar und war durch Druck mehr als bei Gesichtsmuskeln üblich komprimierbar. Deshalb wurde diese Position nicht in das Untersuchungsprotokoll aufgenommen.

Die in der Dissertation von Maik Sauer vorgeschlagene Schallebene auf Höhe der Pupillenebene zeichnete sich als beste Darstellungsmöglichkeit ab (Sauer 2015). Die Position des Schallkopfes ist in **Abbildung 10** dargestellt. Der Marker des Schallkopfes zeigt dabei auf beiden Seiten nach medial, damit die später erfasste Kontraktionsrichtung seitenunabhängig das gleiche Vorzeichen ausgibt. Die Hauptkontraktionsrichtung des M. orbicularis oculi ist, wie in Kapitel 1.3 beschrieben, zirkumferentiell, d. h. zur Pupille gerichtet. So erfasst diese Schallkopfplatzierung die größtmögliche Bewegung des Muskels. Allerdings muss während der Interpretation der Daten beachtet werden, dass der Muskel neben dieser Direktion ebenfalls in andere Richtungen kontrahiert.

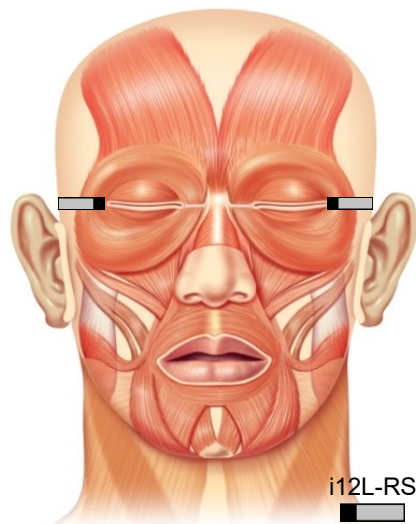


Abbildung 10: Schallkopfposition zur sonografischen Darstellung des M. orbicularis oculi, (anatomische Darstellung: J. Geiling, Institut für Anatomie I, Universitätsklinikum Jena) graues Rechteck: Ultraschallkopf, schwarze Markierung entspricht dem Marker am Ultraschallkopf

Der Schallkopf wurde immer orthogonal zur Hautoberfläche aufgesetzt: So soll eine Veränderung der Schallebene durch Verkippen des Schallkopfes bei erneutem Aufsetzen möglichst verhindert werden. Außerdem war die Verwendung einer ausreichenden Menge an Ultraschallgel wichtig. Damit konnte eine allzeit gute Ankopplung an die Haut erreicht und einer Kompression des Muskels entgegengewirkt werden.

3.2.2.2 Elektrostimulation des M. orbicularis oculi

Durch die Nutzung eines externen elektrischen Impulsgebers können gleichmäßige Muskelkontraktionen erzeugt und die große Variabilität, wie sie bei willkürlich hervorgerufenen Bewegungen auftritt, reduziert werden. Außerdem sind verschiedene Kontraktionsstärken durch die Wahl unterschiedlicher Stimulationsamplituden auslösbar. So kann die Messgenauigkeit insbesondere bei kleinen Bewegungen ermittelt werden. Aufgrund der engen anatomischen Verhältnisse und um eine Interaktion zwischen Stimulationselektrode und dem Ultraschallkopf bzw. -gel zu verhindern, wurde in dieser Studie eine Elektrostimulation der proximalen Nervenäste des den M. orbicularis oculi innervierenden N. facialis gewählt.

3.2.2.2.1 Elektrodenplatzierung

Der M. orbicularis oculi wird teils durch den Ramus zygomaticus und teils durch den Ramus temporalis des N. facialis innerviert. Furnas et al. und Chatellier et al. konnten zum Aufsuchen beider Nervenäste oberflächliche Landmarken im Gesicht

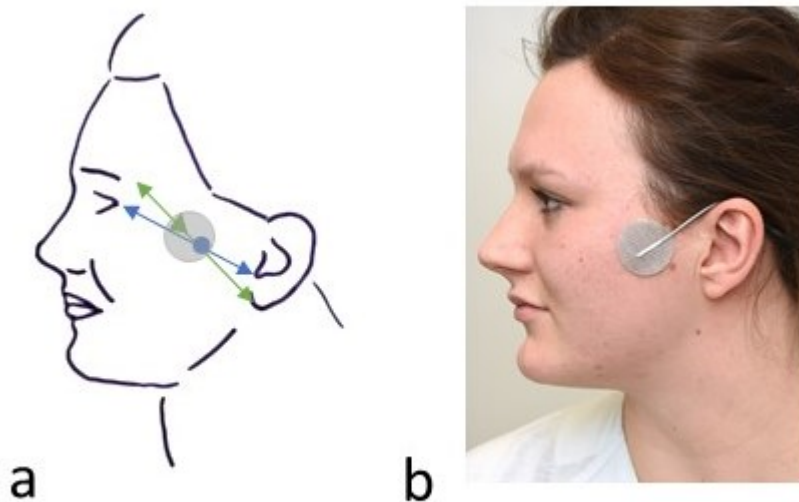


Abbildung 11: a) Referenzpunkte zum Aufsuchen des Ramus zygomaticus und temporalis des N. facialis (Chatellier et al. 2013, Furnas 1965) Der Referenzpunkt zum Aufsuchen des R. zygomaticus liegt auf einer gedachten Linie (blau) zwischen der Incisura intertragica und der Comissura lateralis palpebrarum, 2,5 cm nach der Incisura intertragica. Der R. temporalis ist sicher beim Schnittpunkt einer vom Ohr läppchen zum lateralen Punkt der Augenbraue verlaufenden Linie mit dem Jochbogen auffindbar
b) Elektrodenplatzierung auf dem Referenzpunkt nach **Abbildung 11a**

identifizieren (Chatellier et al. 2013, Furnas 1965). (siehe Kapitel 1.2) Diese sind in **Abbildung 11a** dargestellt.

Zur nervalen Elektrostimulation des M. orbicularis oculi wurde das Elektrostimulationsgerät Microstim (Krauth+Timmermann, Hamburg, Deutschland) mit runden ($d = 3\text{ cm}$) Oberflächenklebeelektroden (ebenfalls Krauth+Timmermann, Hamburg, Deutschland) verwendet. Die Stimulationselektrode wurde analog der Referenzpunkte von Chatellier et al. und Furnas et al. auf dem Gesicht des Patienten angebracht (**Abbildung 11b**) (Chatellier et al. 2013, Furnas 1965). Durch die Auflagefläche von ca. 7 cm^2 konnten beide Rami gleichzeitig erreicht werden. Die zweite Referenzelektrode wurde paravertebral über dem M. trapezius platziert.

3.2.2.2 Stimulationsparameter

Für die Elektrostimulation wurden monophasische Rechteck-Impulse mit einer Pulsdauer von $250\text{ }\mu\text{s}$ verwendet. Die Frequenz betrug 60 Hz , um eine tetanische Muskelkontraktion herbeizuführen. Eine einzelne Kontraktion wurde durch eine Impulssalve von 200 ms getriggert. Anschließend folgte eine Stimulationspause von ebenfalls 200 ms bevor die nächste Impulssalve folgte. Die Gesamt-Stimulationszeit pro Messdurchlauf betrug 10 Sekunden .

Da die Stimulation mit einer bestimmten Stromstärke bei jedem Probanden eine unterschiedliche Kontraktionsstärke hervorrufen würde, erfolgte das Festlegen dieser Werte bei jedem Probanden individuell. Das Vorgehen ist in Kapitel 3.2.2.3 beschrieben.

Einen Überblick über die verwendeten Stimulationsparameter gibt **Tabelle 5**.

Tabelle 5: Stimulationsparameter

Impulsform	Rechteck
Polarität	monophasisch
Impulslänge	$250\text{ }\mu\text{s}$
Stimulationszeit	200 ms
Stimulationspause	200 ms
Frequenz	60 Hz
Stromstärke	$4\text{-}11\text{ mA}$

3.2.2.3 Bewegungsformen

Um die Reproduzierbarkeit der Speckle-Tracking-Technik an verschiedenen starken Bewegungen überprüfen zu können, wurden drei Stufen an elektrostimulierten Bewegungen festgelegt. Bis auf die Stromstärke wurden alle anderen Stimulationsparameter konstant gehalten.

Die niedrigste Stufe wird im Folgenden als Low-Level-Stimulation bezeichnet. Diese beschreibt den Wert an Stromstärke, bei dem eine erste von außen erkennbare Bewegung des Augenlids auf der stimulierten Gesichtshälfte sichtbar ist.

Die Erzeugung einer supramaximalen Kontraktion mit Rekrutierung aller motorischen Einheiten, wie bei der Elektroneurographie gefordert, ist mit einer Stromstärke von circa 20-30 mA möglich. Die Stimulation mit einem solchen Wert wird allerdings als sehr unangenehm beschrieben (Kartush et al. 1985), weshalb in dieser Studie darauf verzichtet wurde. Stattdessen wurde als höchste Stufe, der High-Level-Stimulation, eine Stromstärke gewählt, die einen vollständigen Augenschluss erzeugt.

Als Moderate-Level-Stimulation wurde anschließend der Mittelwert zwischen Low-Level-Stimulation und High-Level-Stimulation gewählt. Ergab das Ergebnis einen Bruch, wurde auf die nächste ganze Zahl gerundet.

Eine Zusammenfassung über die gewählten elektrostimulierten Bewegungen gibt **Tabelle 6**.

Tabelle 6: elektrostimierte Bewegungsformen

Stufe	Beschreibung
Low-Level-Stimulation	Erstes sichtbares Zucken der Augenlider
Moderate-Level-Stimulation	Arithmetisches Mittel aus Low- und High-Level-Stimulation
High-Level-Stimulation	Vollständiger Augenschluss

Die während des Messablaufes ermittelten individuellen Stromstärkewerte sind in Kapitel 4.2.1 aufgeführt.

Das Untersuchungsprotokoll sollte neben elektrisch stimulierten Bewegungen auch willkürlich hervorgerufene enthalten. Die gewählten Bewegungen wurden so gewählt, dass sie vom Probanden einfach und gut reproduzierbar auszuführen sind. Die

verwendeten willkürlichen Bewegungen sind in **Tabelle 7** dargestellt. Beide Manöver sollen einen kompletten Augenschluss hervorrufen. Vor Durchführung der Messungen wurden beide Bewegungen mehrmals mit dem Probanden geübt.

Tabelle 7: willkürlich hervorgerufene Bewegungsformen

Bewegung	Manöver
Willkürliches Blinzeln	Blinzeln
Maximale willkürliche Kontraktion	Maximal mögliches Zukneifen der Augen

3.2.2.4 Ablauf und Durchführung

Alle Messungen wurden nach dem gleichen Untersuchungsprotokoll in den Räumen des „Structure and Motion Laboratory“ des Royal Veterinary College, London durchgeführt.

3.2.2.4.1 Probandenvorbereitung

Zunächst wurde der Proband ausführlich über die Untersuchung, sowie die Nutzung der erhobenen Daten aufgeklärt. Mit seinem Einverständnis zur Teilnahme konnte anschließend mit der Versuchsvorbereitung begonnen werden. Das Ultraschallgerät GE vivid-i besitzt für die Anwendung in der Echokardiografie neben den für ein herkömmliches Ultraschallgerät typischen Anschlüssen auch einen EKG bzw. EMG-Eingang. Für die EMG-Ableitung wurden handelsübliche EKG-Klebeelektroden (Ag/AgCl) von Cardiacare (Brentwood, Großbritannien) verwendet. Die Versuchsperson saß in einer für ihn bequemen aufrechten Position. Zuerst wurde die Gesichtshaut mit Alkohol gereinigt, um ein gutes Haften der Elektroden zu ermöglichen. Danach wurde das nötige Equipment am Probanden angebracht. Es wurden die EMG-Oberflächen-, sowie die Stimulationselektroden standardisiert aufgeklebt (siehe Kapitel 3.2.2.2.1). Zum Überprüfen des Aufbaus, sowie zur Gewöhnung des Probanden an den Versuchsablauf wurde eine Teststimulation durchgeführt. Waren dabei die vom Ultraschallgerät erfassten EMG-Kurven nicht aussagekräftig, wurde die Lokalisation der EMG-Elektroden solange verändert, bis ein eindeutiges Signal aufgezeichnet werden konnte. Anschließend wurde die Höhe der Stromstärke für Low-, Moderate- und High-Level-Stimulation anhand der in Kapitel 3.2.2.3 beschriebenen Kriterien bestimmt. Danach konnte mit der Datenerhebung begonnen werden.

3.2.2.4.2 Datenerhebung

Das Untersuchungsprotokoll enthält die fünf in Kapitel 3.2.2.3 erklärten Bewegungsformen. Um später das Überprüfen der Reproduzierbarkeit der Methode zu ermöglichen, wurde jede Bewegungsform dreimal im Ultraschallvideo aufgezeichnet. Insgesamt wurden 15 Aufnahmen pro Probanden durchgeführt.

Zwischen jeder Aufzeichnung lag eine Pause von mindestens zwei Minuten. Die Reihenfolge der Bewegungsformen im Protokoll wurde für jeden Probanden durch einen Zufallsgenerator neu festgelegt. Damit sollen mögliche Reihenfolgeeffekte wie z. B. durch Ermüdung des Muskels verringert werden.

3.2.3 Auswertung

Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die erfassten Ultraschallvideos im DICOM-Format auf einer externen Festplatte gespeichert und zur Quantifizierung auf einen Laptop mit dem Betriebssystem Windows 10 übertragen. Die Auswertung erfolgte offline mit der Software Echopac (Version 112, General Electric, Little Chalfont, Großbritannien). Echopac wurde zur Evaluation von Echokardiografie-Daten entwickelt. Für die Anwendung an Skelettmuskulatur und die Verwendung eines Linearschallkopfes anstatt einer Echosonde wurde die Software von der Firma angepasst. Zur Bewegungsanalyse des M. orbicularis oculi mittels Speckle Tracking wurde die Funktion 2D Strain genutzt. Alle 60 Ultraschallvideos, 15 pro Probanden, wurden nach dem in diesem Kapitel erläuterten Vorgehen bearbeitet.

3.2.3.1 Auswahl der Kontraktion

Für die Auswertung wurden jeweils die letzten drei sauber erfassten Muskelkontraktionen eines Ultraschallvideos ausgewählt. Mit der Analyse von drei anstatt nur einer Kontraktion soll die Genauigkeit der Messwerte erhöht werden.

Jede Muskelkontraktion wurde einzeln betrachtet und durch den Analyseprozess bewertet. Für die Auswahl der Videosequenz einer Muskelkontraktion waren durch den Anwender Marker zu setzen. Die Marker wurden anhand des B-Bild-Videos kurz vor Beginn und nach Ende der Muskelbewegung platziert, sodass später der gesamte Bewegungsablauf analysiert werden konnte (**Abbildung 12**).

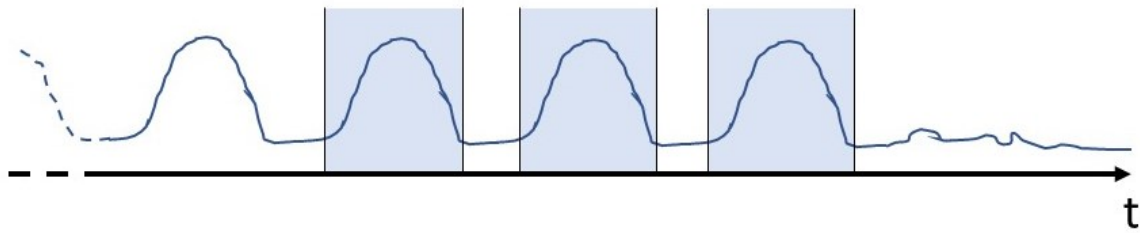


Abbildung 12: Visualisierung der Kontraktionsauswahl. Die blaue Linie symbolisiert die Muskelbewegung über die Zeit. Durch Auswahl von drei Kontraktionen (blau hinterlegt) werden aus dem Ultraschallvideo drei Sequenzen entnommen, die einzeln dem Analyseprozess zugeführt wurden.

3.2.3.2 Festlegen und Einzeichnen der Region of Interest

Es folgte das Einzeichnen der sogenannten Region of Interest (ROI). Die ROI beschreibt den Bereich im Ultraschallbild, der später in der Speckle Tracking Analyse berücksichtigt wird.

Wie in Kapitel 1.3 erläutert, ist davon auszugehen, dass sich die Parameter in verschiedenen Abschnitten des M. orbicularis oculi unterscheiden. Um reproduzierbare Daten zu erzeugen, muss also in allen Videos möglichst der gleiche Abschnitt des Muskels betrachtet werden.

Im Ultraschallbild wurde zusätzlich zum Muskel auch ein Abschnitt der Orbita miterfasst. Diese Landmarke wurde als Fixpunkt genutzt. Vom medialen Ende dieses Orbitaanschnittes wurde orthogonal zur Muskellängsachse eine Linie auf den ruhenden Muskel projiziert und so der mediale Punkt des ROI bestimmt. Dieser Vorgang ist in **Abbildung 13a** dargestellt.

Besonders bei starken Bewegungen wie der willkürlichen maximalen Kontraktion verändert sich die Lage des Muskels im sonografischen Bild erheblich. Es war deswegen nicht möglich den gesamten sichtbaren Abschnitt des Muskels im Ultraschallbild zu nutzen, da die ROI sonst nicht über den gesamten Kontraktionsablauf hätte verfolgt werden können. Um trotzdem einen möglichst großen Abschnitt des Muskels zu analysieren, wurde der Muskel im B-Bild bei allen Probanden und verschiedenen Bewegungsformen vermessen. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde die Eignung des medialen Punktes bestätigt und der laterale Punkt der ROI-Anlage festgelegt.

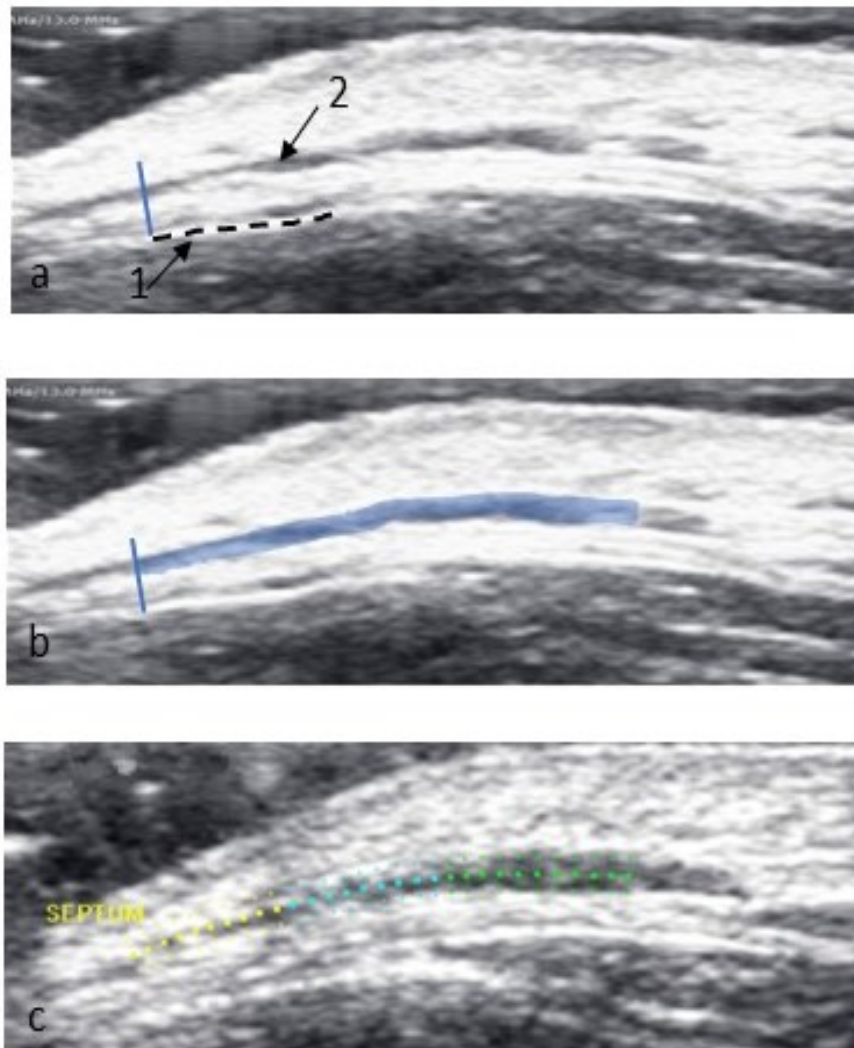


Abbildung 13: Einzeichnen der ROI

- a) Festlegen des medialen Endes durch Fällen eines Lotes vom Orbitaanschnitt (1) auf die Muskellängsachse des M. orbicularis oculi (2)
- b) ROI-Visualisierung
- c) ROI, eingzeichnet im Quantifizierungsprogramm Echopac.

Zum Einzeichnen der ROI wurde vom medialen Punkt unter Beachtung der Krümmung des Muskels 1,8 cm (entsprechen 6,5 cm auf der verwendeten Arbeitsoberfläche in Echopac) abgemessen und damit der laterale Punkt der ROI markiert. Zum Ausmessen wurde eine Schablone auf dem Bildschirm aufgelegt. Die transversale Breite wurde so eingestellt, dass innerhalb der ROI nur noch Muskelgewebe zu sehen war. Eine in Echopac erstellte ROI ist in **Abbildung 13b** und **c** sichtbar.

Das Tracking erfolgte anschließend automatisch durch die Software. Es wurde durchgehend auf eine gute Tracking-Qualität geachtet und nach Bedarf die ROI geringfügig nachjustiert.

3.2.3.3 Manuelle Kurvenanalyse

Zur Darstellung der Daten trägt Echopac die berechneten Werte in einem Diagramm über die Zeit ab. Eine solche Kurve ist in **Abbildung 14b** zu sehen. Die Software teilt die ROI automatisch in drei gleiche Abschnitte ein und erstellt für den in der Mitte eines jeden Abschnittes gelegenen Punktes einen zugehörigen Graphen (**Abbildung 14a**).

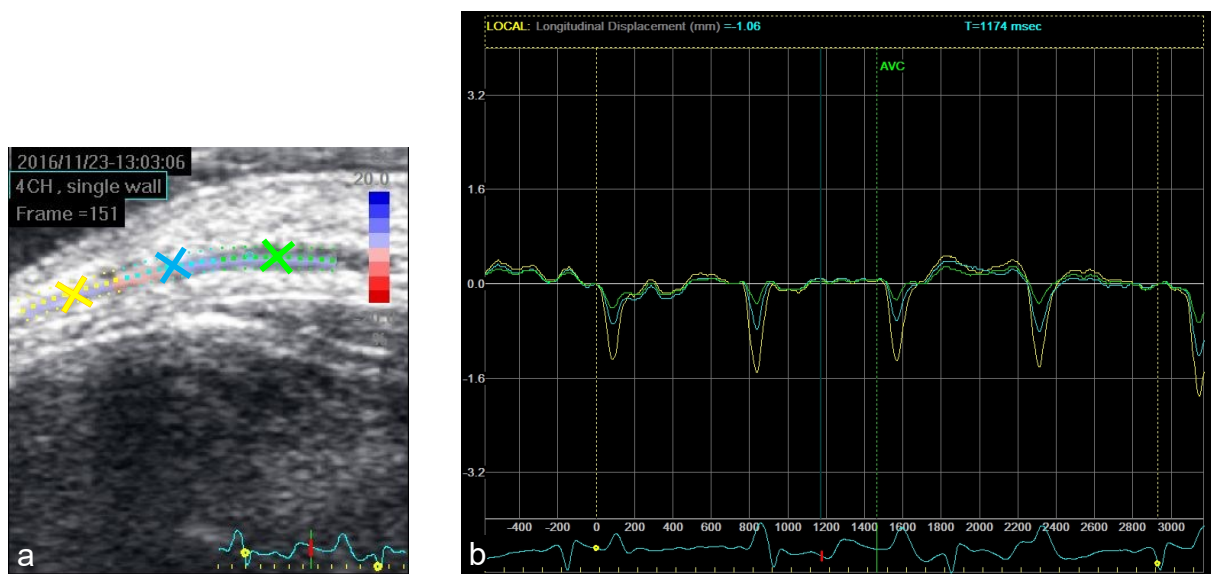


Abbildung 14: a) ROI Visualisierung in einem B-Bild des M. orbicularis oculi, die farbigen Kreuze stehen für die drei Messpunkte im Muskel (gelb-medial, blau-Mitte, grün-lateral) b) Echopac-Diagramm von mehreren Bewegungen bei willkürlich ausgeführten Blinzeln, dargestellt ist der Parameter longitudinales Displacement (y-Achse, in mm) über die Zeit (x-Achse, in ms): Es sind die Kurven der drei verschiedenen Messpunkte im Muskel aufgetragen (gelb-medial, blau-Mitte, grün-lateral).

Echopac kann die vier verschiedenen in Kapitel 1.5.1 beschriebenen Parameter auf diese Weise ausgeben. Bei der mit Echopac durchgeführten Analyse handelt es sich um zweidimensionales Speckle Tracking. Jeder Parameter kann longitudinal, Tracking der Speckles entlang der ROI-Längsachse, und transversal, Tracking der Speckles orthogonal zu dieser Achse, berechnet werden. So kann eine Muskelbewegung mit Echopac durch acht verschiedene Werte dargestellt werden.

Ziel der Kurvenanalyse war es den maximalen Wert eines jeden Parameters während der Muskelkontraktion zu erfassen. Die in Echopac integrierten automatischen Auswertetools sind auf Herzmuskulatur spezialisiert und waren damit für die Zwecke dieser Studie nicht nutzbar. Es wurde stattdessen die Möglichkeit des manuellen Auslesens verwendet. Dabei kann ein beliebiger Zeitpunkt auf dem Graphen angewählt und der zugehörige Wert des Parameters abgelesen werden.

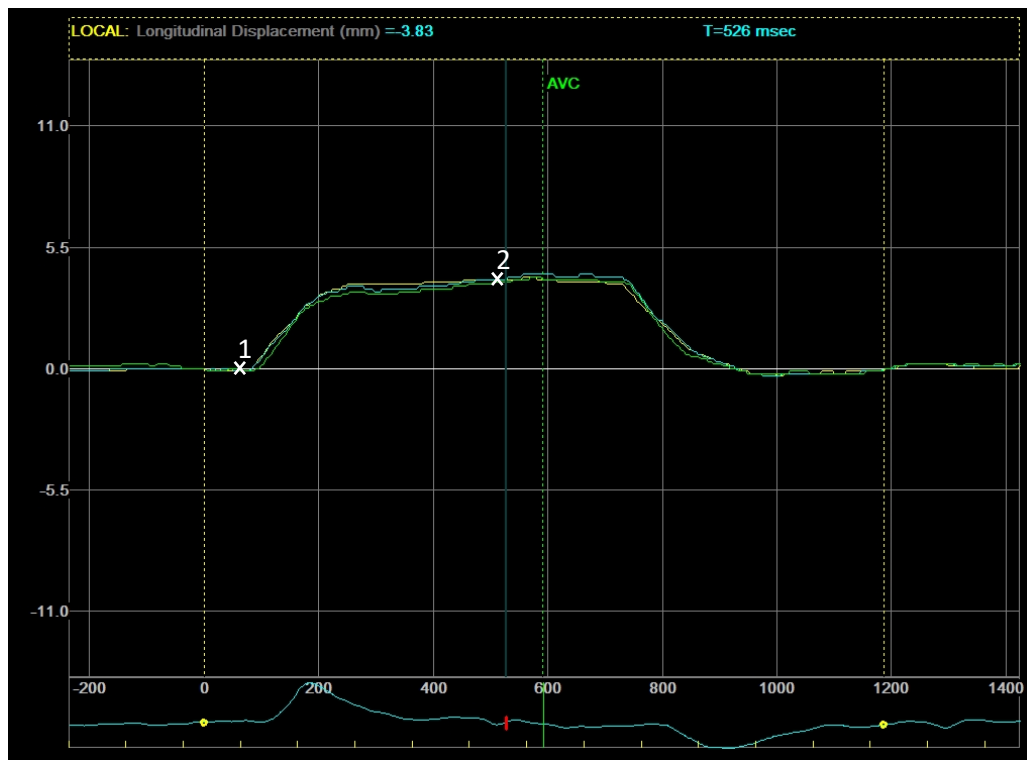


Abbildung 15: Kurvenanalyse: dargestellt ist der Parameter longitudinales Displacement (in mm) in Abhängigkeit von der Zeit (in ms) bei einem maximal willkürlichen Augenschluss. Zur Ermittlung des Ergebnisses wird der Baseline-Wert (1) vom maximalen Wert zum Ende der Kontraktion (2) subtrahiert

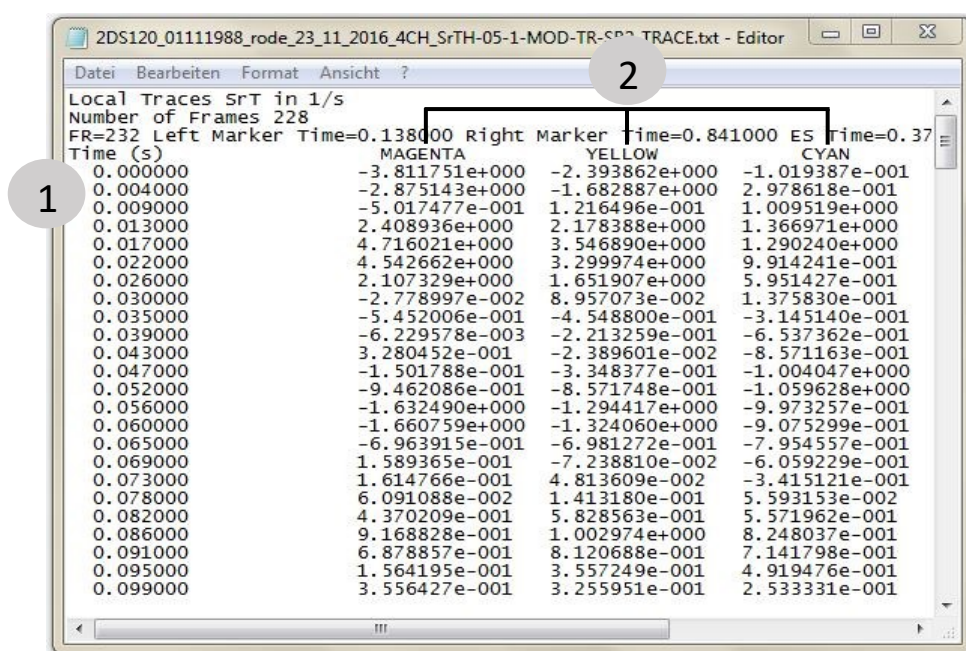
Es wurde außerdem manuell eine Baseline-Korrektur durchgeführt, um vom Untersucher durch kleinste unwillkürliche Bewegungen der Ultraschallsonde ausgelöste Artefakte zu reduzieren. Dazu wurde der Wert des Parameters vor Beginn der Kontraktion vom maximalen Wert bei Kontraktion subtrahiert.

Dieses Vorgehen, dargestellt in **Abbildung 15**, wurde innerhalb einer ausgewählten Videosequenz für die verschiedenen Graphen der drei Lokalisationen innerhalb des Muskels über die acht Parameter angewendet. Dieser Prozess stellte sich als sehr zeitaufwendig und durch die manuelle Komponente auch als potenziell fehleranfällig

heraus. Deshalb wurde ein Computerprogramm entwickelt, um den beschriebenen Vorgang zu automatisieren.

3.2.3.4 Halbautomatische Kurvenanalyse

Die in Echopac mittels Speckle Tracking erhobenen Parameterkurven lassen sich auch als Zahlenkolonnen in einer .txt-Datei exportieren. Die Werte der verschiedenen Lokalisationen sind einer Zeitachse bzw. den einzelnen Bildern des Videos (frames) zugeordnet. Es wurde für jeden Parameter je Kontraktion eine Datei erstellt, wie sie in **Abbildung 16** zu sehen ist.



Time (s)	MAGENTA	YELLOW	CYAN
0.000000	-3.811751e+000	-2.393862e+000	-1.019387e-001
0.004000	-2.875143e+000	-1.682887e+000	2.978618e-001
0.009000	-5.017477e-001	1.216496e-001	1.009519e+000
0.013000	2.408936e+000	2.178388e+000	1.366971e+000
0.017000	4.716021e+000	3.546890e+000	1.290240e+000
0.022000	4.542662e+000	3.299974e+000	9.914241e-001
0.026000	2.107329e+000	1.651907e+000	5.951427e-001
0.030000	-2.778997e-002	8.957073e-002	1.375830e-001
0.035000	-5.452006e-001	-4.548800e-001	-3.145140e-001
0.039000	-6.229578e-003	-2.213259e-001	-6.537362e-001
0.043000	3.280452e-001	-2.389601e-002	-8.571163e-001
0.047000	-1.501788e-001	-3.348377e-001	-1.004047e+000
0.052000	-9.462086e-001	-8.571748e-001	-1.059628e+000
0.056000	-1.632490e+000	-1.294417e+000	-9.973257e-001
0.060000	-1.660759e+000	-1.324060e+000	-9.075299e-001
0.065000	-6.963915e-001	-6.981272e-001	-7.954557e-001
0.069000	1.589365e-001	-7.238810e-002	-6.059229e-001
0.073000	1.614766e-001	4.813609e-002	-3.415121e-001
0.078000	6.091088e-002	1.413180e-001	5.593153e-002
0.082000	4.370209e-001	5.828563e-001	5.571962e-001
0.086000	9.168828e-001	1.002974e+000	8.248037e-001
0.091000	6.878857e-001	8.120688e-001	7.141798e-001
0.095000	1.564195e-001	3.557249e-001	4.919476e-001
0.099000	3.556427e-001	3.255951e-001	2.533331e-001

Abbildung 16: Beispiel einer Echopac-Export-Datei: 1) Zeitachse, jede Zeile entspricht einem Frame 2) Wertespalten, die automatisch festgelegten Kurvenfarben stehen für die drei verschiedenen Messpunkte im Muskel

Das Finden des maximalen Wertes und die Baseline-Korrektur kann nun automatisch erfolgen. Es wurde ein einfaches Computerprogramm in der Programmiersprache Python Version 3 in der Programmierumgebung Jupyter Notebook (open-source) für Windows 7 entwickelt. Der Code ist im Anhang 8.4 angefügt.

Für den mathematischen Algorithmus des Computerprogrammes wurden folgende Variablen definiert. Es sei t die Messreihe der Werte und i die Nummer des Frames. Eine 500 Frame lange Serie enthält also die Werte $t_0, t_1, t_2, t_3, \dots, t_{499}$.

In einer Input-Datei im csv-Format können Beginn und Ende der Kontraktion mittels dieser Frame-Nummern i festgelegt werden. Diese wurden anhand des B-Bild-Videos in Echopac bestimmt. t_{start} bezeichnet den Beginn der Muskelkontraktion und t_{ende} deren Ende. Die Software liest sowohl die Export-txt-Datei, als auch die Input-Datei ein und gibt anschließend mit Hilfe des folgenden Algorithmus die gewünschten Werte W ebenfalls in einer Datei im csv-Format aus.

Der maximale Messwert während der Muskelkontraktion W_{max} wird wie folgt ermittelt:

$$W_{max} = \max_{i \in [t_{start}, t_{ende}]} (t_i)$$

mit $t \in \mathbb{R}^+$ und $i \in \mathbb{N}$ und $[t_{start}, t_{ende}] := \{t \in \mathbb{R}^+ \mid t_{start} \leq i \leq t_{ende}\}$

Mit Baseline-Korrektur ergibt sich:

$$W = \max_{i \in [t_{start}, t_{ende}]} (t_i) - t_{start}$$

mit $t \in \mathbb{R}^+$ und $i \in \mathbb{N}$ und $[t_{start}, t_{ende}] := \{t \in \mathbb{R}^+ \mid t_{start} \leq i \leq t_{ende}\}$

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Messwerte in Einzelfällen auch eine negative Orientierung annehmen und der maximale Ausschlag als Minimum zu suchen ist. Um diesen Fall abzudecken wurde der Algorithmus angepasst und sowohl Minimum als auch Maximum gesucht, aber schlussendlich nur die größere Differenz zum Baseline-Wert als W ausgegeben.

$$W = \max \left(\max_{i \in [t_{start}, t_{ende}]} (t_i) - t_{start}, t_{start} - \min_{i \in [t_{start}, t_{ende}]} (t_i) \right)$$

mit $t \in \mathbb{R}$ und $i \in \mathbb{N}$ und $[t_{start}, t_{ende}] := \{t \in \mathbb{R} \mid t_{start} \leq i \leq t_{ende}\}$

Abbildung 17 verdeutlicht den Fall der positiven und negativen Orientierung bildlich.

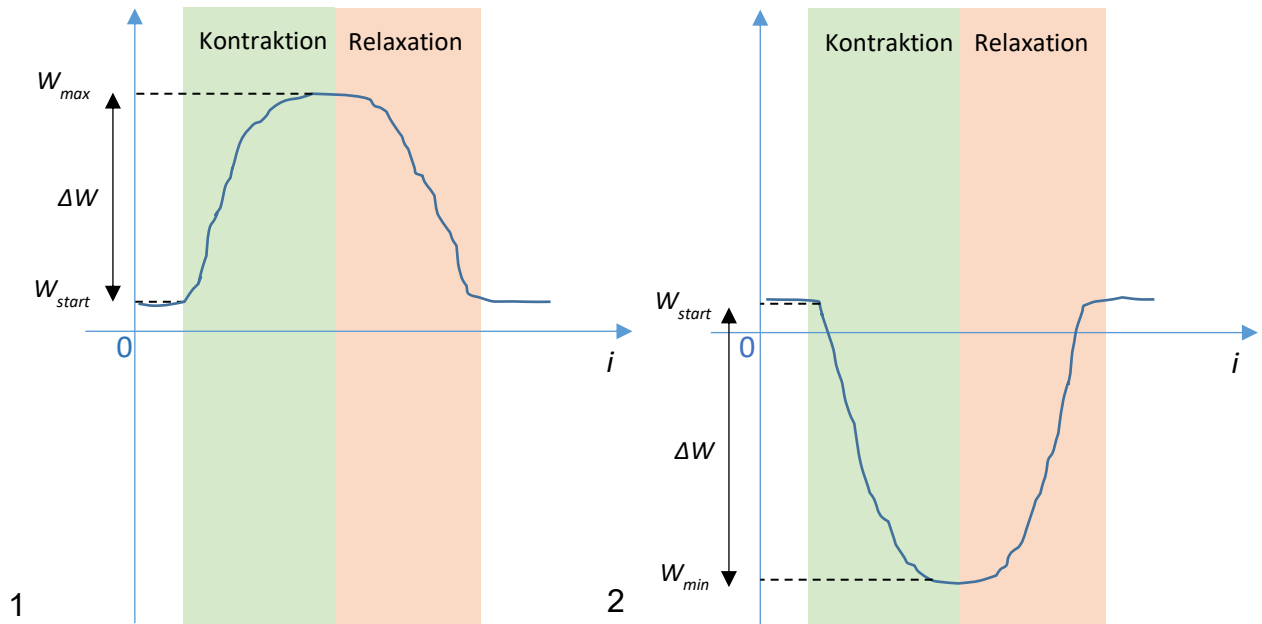


Abbildung 17: Algorithmus der Kurvenanalyse anhand von Schemakurven. Diagramm 1 zeigt den Fall der positiven Orientierung. Der maximale Ausschlag ist als Maximum zu suchen. Diagramm 2 stellt den Fall der negativen Orientierung dar. Das gefundene Minimum entspricht dem maximalen Ausschlag der Messwerte. W_{max} – maximaler Ausschlag, W_{start} – Wert zum Beginn der Kontraktion, ΔW - Differenz

Mit diesem Computerprogramm konnten alle erzeugten Export-txt-Dateien innerhalb weniger Sekunden bearbeitet werden. Die ausgegebene csv-Datei konnte problemlos mit Microsoft Excel geöffnet werden und stand damit für die weitere Analyse sofort zur Verfügung.

3.2.4 Statistik

Bei der Datenanalyse wurden die Messwerte in tabellarischer Form in das Programm Microsoft Excel übertragen und anschließend mit Excel und der Statistiksoftware SPSS 23 für Windows 7 aufbereitet.

Zur Quantifizierung der Reproduzierbarkeit der Daten wurde eine Reliabilitätsanalyse mittels unjustierter Intraklassenkorrelation durchgeführt. Die Intraklassenkorrelation ist ein Maß für die Übereinstimmung mehrerer Untersucher bzw. mehrerer Testreihen eines Untersuchers mit derselben Metrik. Unjustiert heißt in diesem Fall, dass auch Mittelwertunterschiede der verschiedenen Testreihen zulasten der Reliabilitätsuntersuchung betrachtet werden. Der berechnete Intraklassenkorrelationskoeffizient (engl. Intraclasscoefficient ICC) nimmt definitionsgemäß Werte zwischen 0

und 1 an, wobei 0 keine Reliabilität und 1 eine perfekte Reliabilität anzeigt. Ein ICC von 0,8 bedeutet, dass 20% der Messwertabweichung auf den Messfehler zurückzuführen ist (Weir 2005). Ein hoher ICC entsteht durch eine hohe Varianz des wahren Wertes der Testobjekte und eine geringe Abweichung der Testreihen zueinander. (Wirtz und Caspar 2002) Durch die Betrachtung der verschiedenen Bewegungsformen (siehe Kapitel 3.2.2.3) wird künstlich eine hohe Varianz zwischen den Werten der Testobjekte geschaffen. Um durch dieses Phänomen keinen überhöhten ICC zu erzeugen, wurde der Einfluss dieser Faktoren bei der Berechnung beachtet. Vor dem Hintergrund der Probandenanzahl und des eher homogenen Kollektivs wurde ein ICC von 0,7 als ausreichend betrachtet, um eine weitere Analyse der Daten anzuschließen (Weir 2005).

Mit den als genügend reliabel eingeschätzten Messwerten wurde der Einfluss der drei Messpunkte im Muskel untersucht. Bei dem Datensatz handelte es sich um korrelierte Werte, da mehrere Messwiederholungen am gleichen Probanden vorgenommen wurden. Das verwendete gemischte lineare Modell ist für die Analyse dieser Art von Daten geeignet. Die abhängige Variable des Regressionsmodells war der jeweils betrachtete Parameter. Messlokalisation und Bewegungsform waren die festen Faktoren, deren Einfluss durch die zu schätzenden Regressionskoeffizienten quantifiziert wurde. Der Proband ging als zufälliger Faktor in das Modell ein (Random Intercept). Für Einflussfaktoren mit signifikantem Effekt wurde post-hoc untersucht, welche Messlokalisationen bzw. welche Bewegungsformen sich unterscheiden. Durch dieses mehrfache Testen kann es ggf. zum vermehrten Vorkommen von falsch-positiven Ergebnissen kommen. Eine Anpassung der p-Werte und Konfidenzintervalle nach der Bonferroni-Methode sorgte dafür, dass das multiple Signifikanzniveau von 5% für den jeweiligen Faktor eingehalten wurde (Armstrong 2014).

4 Ergebnisse

4.1 Statische und dynamische Sonografie der mimischen Muskulatur

4.1.1 Intraobserver-Reliabilität

Zur Überprüfung der Zuverlässigkeit des Ultraschallprotokolls zur statischen und dynamischen Sonografie von mimischer Muskulatur (Sauer 2015) wurde eine Intraobserver- oder Test/Re-test-Reliabilität mittels Intraklassenkorrelation berechnet. In die Bewertung fanden zwei Messungen eines Untersuchers je Probanden im Abstand von 14 Tagen Eingang. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 8** dargestellt.

Tabelle 8: Intraobserver-Reliabilität von sieben mimischen Muskeln und zwei Kaumuskeln aus zwei seitengetrennten Messungen in Ruhe und Kontraktion mit einem Zeitintervall von 14 Tagen (ICC – Intraclass correlation coefficient, 95% CI – 95% Konfidenzintervall, LDM – Längsdurchmesser, QDM – Querdurchmesser)

Intraobserver-Reliabilität						
Muskel	Seite	n	Ruhe		Kontraktion	
			ICC	95% CI	ICC	95% CI
M. mentalis Fläche (mm ²)	L	10	0,939	[0,788; 0,984]	0,916	[0,715; 0,978]
	R	10	0,937	[0,783; 0,984]	0,872	[0,590; 0,966]
M. mentalis LDM (mm)	L	10	0,474	[0,000; 0,835]	0,594	[0,020; 0,876]
	R	10	0,617	[0,056; 0,887]	0,322	[0,000; 0,775]
M. mentalis QDM (mm)	L	10	0,851	[0,533; 0,960]	0,823	[0,464; 0,952]
	R	10	0,470	[0,000; 0,833]	0,770	[0,340; 0,936]
M. depressor anguli Fläche (mm ²)	L	10	0,911	[0,702; 0,977]	0,932	[0,764; 0,982]
	R	10	0,964	[0,870; 0,991]	0,963	[0,867; 0,991]
M. depressor anguli LDM (mm)	L	10	0,948	[0,818; 0,987]	0,656	[0,120; 0,900]
	R	10	0,676	[0,157; 0,907]	0,818	[0,450; 0,951]
M. depressor anguli QDM (mm)	L	10	0,867	[0,575; 0,965]	0,652	[0,113; 0,899]
	R	10	0,544	[0,000; 0,861]	0,791	[0,387; 0,943]
M. depressor labii inferioris Fläche (mm ²)	L	10	0,845	[0,519; 0,959]	0,959	[0,855; 0,990]
	R	10	0,959	[0,855; 0,990]	0,842	[0,511; 0,958]
M. depressor labii inferioris LDM (mm)	L	10	0,826	[0,471; 0,953]	0,602	[0,032; 0,882]
	R	10	0,141	[0,000; 0,681]	0,465	[0,000; 0,831]
M. depressor labii inferioris QDM (mm)	L	10	0,519	[0,000; 0,852]	0,582	[0,000; 0,875]
	R	10	0,000	[0,000; 0,486]	0,106	[0,000; 0,661]
M. zygomaticus major Fläche (mm ²)	L	10	0,720	[0,238; 0,921]	0,976	[0,912; 0,994]
	R	10	0,943	[0,799; 0,985]	0,968	[0,883; 0,992]
M. zygomaticus major LDM (mm)	L	10	0,000	[0,000; 0,404]	0,388	[0,000; 0,800]
	R	10	0,714	[0,227; 0,919]	0,679	[0,160; 0,908]
M. zygomaticus major QDM (mm)	L	10	0,263	[0,000; 0,744]	0,584	[0,004; 0,876]
	R	10	0,163	[0,000; 0,693]	0,613	[0,050; 0,886]
M. temporalis QDM (mm)	L	10	0,815	[0,445; 0,950]	0,884	[0,623; 0,969]
	R	10	0,854	[0,541; 0,961]	0,842	[0,509; 0,958]
M. masseter QDM (mm)	L	10	0,976	[0,911; 0,994]	0,963	[0,866; 0,990]
	R	10	0,898	[0,661; 0,973]	0,945	[0,806; 0,986]
M. orbicularis oculi QDM (mm)	L	10	0,897	[0,660; 0,973]	0,869	[0,581; 0,965]
	R	10	0,868	[0,578; 0,968]	0,916	[0,715; 0,978]
M. frontalis QDM (mm)	L	10	0,924	[0,714; 0,980]	0,961	[0,861; 0,990]
	R	10	0,951	[0,827; 0,987]	0,918	[0,722; 0,979]
M. orbicularis oris QDM (mm)	L	10	0,943	[0,801; 0,985]	0,974	[0,905; 0,993]
	R	10	0,896	[0,658; 0,973]	0,927	[0,748; 0,981]

Ergebnisse

Die ICC-Koeffizienten zeigten überwiegend gut bis sehr gut reliable Werte. Bei Muskeln bei denen sowohl Querschnittsfläche, als auch maximaler Längs- und Querdurchmesser erfasst wurde, ergaben die Flächenmessungen mit ICC-Koeffizienten zwischen 0,72 und 0,96 in Ruhe und zwischen 0,84 und 0,98 bei Kontraktion durchweg höhere ICC-Koeffizienten als die Durchmessermessungen. Die Muskeln M. mentales, M. depressor anguli oris und M. depressor labii inferioris waren mit Werten von $\geq 0,84$ bei Betrachtung der Querschnittsfläche am besten reliabel. Der M. zygomaticus major zeigte hinsichtlich der Fläche ICC-Koeffizienten von $\geq 0,72$. Die entsprechenden Durchmessermessungen wiesen in Ruhe ICC-Koeffizienten zwischen 0 und 0,95 und in Kontraktion zwischen 0,12 und 0,82 auf. Die Koeffizienten der Muskeln, bei denen ausschließlich eine Erfassung des maximalen Querdurchmessers möglich war, betrugen zwischen 0,81 und 0,95 in Ruhe, sowie zwischen 0,84 und 0,97 bei Kontraktion.

4.1.2 Interobserver-Reliabilität

Es wurde weiterhin die Reproduzierbarkeit jenes Ultraschallprotokolls bei Messungen von zwei verschiedenen Untersuchern im Abstand von 14 Tagen an 10 Probanden geprüft. Es gingen dabei die Daten von Untersucher 1 ein, die dieser bei Ultraschallvideos des Untersuchers 2 erhoben hat und umgekehrt (Siehe Kapitel 3.1.4). **Tabelle 9** bildet die auf diesen Datensatz basierenden Ergebnisse der Berechnung der Intraklassenkorrelation ab.

Wie auch schon bei der Intraobserver-Reliabilität zeigten sich vorrangig hohe ICC-Koeffizienten. Bei den Muskeln, bei denen ein Ausmessen der Querschnittsfläche möglich war, sind ebenfalls die Flächenmessungen deutlich reliabler als die der Durchmesser. Zum Beispiel ergaben sich für M. mentales und M. depressor anguli oris ICC-Koeffizienten der Querschnittsfläche zwischen 0,88 und 0,94 in Ruhe und zwischen 0,89 und 0,96 in Kontraktion. Die ICC-Koeffizienten des M. depressor labii inferioris waren für Flächenmessungen $\geq 0,62$. Die entsprechenden Werte für die Durchmesser hingegen lagen zwischen 0,00 und 0,74. Die übrigen Muskeln präsentierten ähnlich hohe Werte wie die der Flächenmessungen mit ICC-Koeffizienten zwischen 0,74 und 0,96 in Ruhe und 0,77 und 0,99 in Kontraktion. Eine Ausnahme bildete hier der M. temporalis mit ICC-Koeffizienten von $\geq 0,37$.

Ergebnisse

Tabelle 9: Interobserver-Reliabilität von sieben mimischen Muskeln und zwei Kaumuskeln aus zwei seitengetrennten Messungen in Ruhe und Kontraktion mit einem Zeitintervall von 14 Tagen (ICC – Intraclasscoefficient, 95% CI – 95% Konfidenzintervall, LDM – Längsdurchmesser, QDM – Querdurchmesser)

Interobserver-Reliabilität im 14-d-Intervall						
Muskel	Seite	n	Ruhe		Kontraktion	
			ICC	95% CI	ICC	95% CI
M. mentalis Fläche (mm ²)	L	20	0,876	[0,714; 0,949]	0,927	[0,826; 0,971]
	R	20	0,903	[0,773; 0,949]	0,934	[0,842; 0,973]
M. mentalis LDM (mm)	L	20	0,000	[0,000; 0,106]	0,000	[0,000; 0,332]
	R	20	0,717	[0,412; 0,878]	0,515	[0,106; 0,775]
M. mentalis QDM (mm)	L	20	0,739	[0,450; 0,888]	0,776	[0,516; 0,905]
	R	20	0,578	[0,194; 0,809]	0,653	[0,307; 0,846]
M. depressor anguli Fläche (mm ²)	L	20	0,911	[0,790; 0,964]	0,964	[0,911; 0,986]
	R	20	0,934	[0,841; 0,973]	0,895	[0,755; 0,957]
M. depressor anguli LDM (mm)	L	20	0,712	[0,403; 0,875]	0,650	[0,302; 0,845]
	R	20	0,554	[0,160; 0,796]	0,581	[0,198; 0,810]
M. depressor anguli QDM (mm)	L	20	0,591	[0,212; 0,815]	0,620	[0,255; 0,830]
	R	20	0,363	[0,000; 0,688]	0,681	[0,353; 0,861]
M. depressor labii inferioris Fläche (mm ²)	L	20	0,625	[0,264; 0,833]	0,893	[0,750; 0,956]
	R	20	0,656	[0,312; 0,848]	0,827	[0,615; 0,928]
M. depressor labii inferioris LDM (mm)	L	20	0,605	[0,234; 0,823]	0,200	[0,000; 0,583]
	R	20	0,622	[0,260; 0,831]	0,716	[0,410; 0,877]
M. depressor labii inferioris QDM (mm)	L	20	0,310	[0,000; 0,655]	0,348	[0,000; 0,679]
	R	20	0,318	[0,000; 0,660]	0,098	[0,000; 0,509]
M. zygomaticus major Fläche (mm ²)	L	20	0,793	[0,548; 0,913]	0,982	[0,954; 0,993]
	R	20	0,953	[0,886; 0,981]	0,977	[0,943; 0,991]
M. zygomaticus major LDM (mm)	L	20	0,064	[0,000; 0,483]	0,633	[0,276; 0,837]
	R	20	0,613	[0,246; 0,827]	0,421	[0,000; 0,722]
M. zygomaticus major QDM (mm)	L	20	0,274	[0,000; 0,632]	0,647	[0,298; 0,844]
	R	20	0,536	[0,135; 0,787]	0,270	[0,000; 0,630]
M. temporalis QDM (mm)	L	20	0,512	[0,102; 0,774]	0,775	[0,515; 0,904]
	R	20	0,374	[0,000; 0,694]	0,689	[0,353; 0,867]
M. masseter QDM (mm)	L	20	0,958	[0,898; 0,983]	0,988	[0,969; 0,995]
	R	20	0,954	[0,887; 0,981]	0,948	[0,873; 0,979]
M. orbicularis oculi QDM (mm)	L	20	0,788	[0,690; 0,944]	0,768	[0,502; 0,901]
	R	20	0,865	[0,690; 0,944]	0,876	[0,714; 0,949]
M. frontalis QDM (mm)	L	20	0,824	[0,607; 0,926]	0,946	[0,870; 0,978]
	R	20	0,895	[0,754; 0,957]	0,882	[0,727; 0,952]
M. orbicularis oris QDM (mm)	L	20	0,736	[0,445; 0,887]	0,813	[0,586; 0,921]
	R	20	0,807	[0,575; 0,919]	0,801	[0,563; 0,916]

4.1.3 Interrater-Reliabilität

Es wurde außerdem zusätzlich eine Interrater-Reliabilität berechnet. Diese wurde in dieser Arbeit als das Maß an Reproduzierbarkeit definiert, welches erreicht werden kann, wenn zwei Untersucher dieselben Ultraschallvideos quantifizieren. Damit soll

Ergebnisse

später der Einfluss der manuellen Segmentation auf die Interobserver-Reliabilität bewertet werden.

Tabelle 10: Interrater-Reliabilität von sieben mimischen Muskeln und zwei Kaumuskeln aus seitengetrennten Messungen in Ruhe und Kontraktion (ICC - Intraclasscoefficient, 95% CI – 95% Konfidenzintervall, LDM – Längsdurchmesser, QDM – Querdurchmesser)

Interrater-Reliabilität						
Muskel	Seite	n	Ruhe		Kontraktion	
			ICC	95% CI	ICC	95% CI
M. mentalis Fläche (mm ²)	L	20	0,814	[0,588; 0,922]	0,926	[0,822; 0,970]
	R	20	0,893	[0,750; 0,956]	0,961	[0,905; 0,985]
M. mentalis LDM (mm)	L	20	0,461	[0,036; 0,745]	0,307	[0,000; 0,653]
	R	20	0,602	[0,229; 0,821]	0,826	[0,612; 0,927]
M. mentalis QDM (mm)	L	20	0,698	[0,380; 0,868]	0,725	[0,426; 0,881]
	R	20	0,584	[0,202; 0,811]	0,601	[0,227; 0,820]
M. depressor anguli Fläche (mm ²)	L	20	0,953	[0,884; 0,981]	0,861	[0,683; 0,943]
	R	20	0,934	[0,842; 0,974]	0,991	[0,978; 0,996]
M. depressor anguli LDM (mm)	L	20	0,780	[0,523; 0,907]	0,859	[0,678; 0,942]
	R	20	0,894	[0,752; 0,957]	0,861	[0,682; 0,942]
M. depressor anguli QDM (mm)	L	20	0,548	[0,151; 0,793]	0,875	[0,712; 0,949]
	R	20	0,755	[0,478; 0,895]	0,690	[0,366; 0,864]
M. depressor labii inferioris Fläche (mm ²)	L	20	0,887	[0,737; 0,954]	0,918	[0,805; 0,967]
	R	20	0,818	[0,596; 0,924]	0,922	[0,813; 0,968]
M. depressor labii inferioris LDM (mm)	L	20	0,750	[0,469; 0,893]	0,606	[0,234; 0,823]
	R	20	0,573	[0,187; 0,806]	0,121	[0,000; 0,526]
M. depressor labii inferioris QDM (mm)	L	20	0,297	[0,000; 0,647]	0,539	[0,138; 0,788]
	R	20	0,627	[0,266; 0,833]	0,644	[0,293; 0,842]
M. zygomaticus major Fläche (mm ²)	L	20	0,920	[0,810; 0,968]	0,981	[0,954; 0,993]
	R	20	0,954	[0,888; 0,982]	0,985	[0,963; 0,994]
M. zygomaticus major LDM (mm)	L	20	0,210	[0,000; 0,589]	0,646	[0,295; 0,843]
	R	20	0,745	[0,460; 0,891]	0,829	[0,618; 0,929]
M. zygomaticus major QDM (mm)	L	20	0,528	[0,124; 0,782]	0,736	[0,445; 0,887]
	R	20	0,567	[0,178; 0,803]	0,699	[0,382; 0,869]
M. temporalis QDM (mm)	L	20	0,822	[0,604; 0,926]	0,830	[0,620; 0,929]
	R	20	0,508	[0,096; 0,771]	0,741	[0,454; 0,889]
M. masseter QDM (mm)	L	20	0,953	[0,886; 0,981]	0,888	[0,739; 0,954]
	R	20	0,948	[0,874; 0,979]	0,894	[0,753; 0,957]
M. orbicularis oculi QDM (mm)	L	20	0,918	[0,805; 0,967]	0,818	[0,596; 0,924]
	R	20	0,915	[0,798; 0,965]	0,729	[0,433; 0,883]
M. frontalis QDM (mm)	L	20	0,821	[0,602; 0,925]	0,863	[0,688; 0,944]
	R	20	0,867	[0,695; 0,945]	0,912	[0,791; 0,964]
M. orbicularis oris QDM (mm)	L	20	0,917	[0,803; 0,966]	0,967	[0,919; 0,987]
	R	20	0,870	[0,700; 0,946]	0,946	[0,870; 0,978]

Auch hier zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei den Berechnungen zuvor (**Tabelle 10**). Es ergaben sich hauptsächlich hohe bis sehr hohe ICC-Koeffizienten. Bei jenen Muskeln bei denen das Ausmessen der Querschnittsfläche, sowie deren maximale

Ergebnisse

Quer- und Längsdurchmesser möglich war, wiesen die Koeffizienten der Flächenmessungen mit ICC-Koeffizienten zwischen 0,81 und 0,95 in Ruhe und 0,86 und 0,99 bei Kontraktion höhere Werte auf als die Erfassungen der Durchmesser. Bei diesen fanden sich ICC-Koeffizienten zwischen 0,21 und 0,89 in Ruhe, sowie zwischen 0,12 und 0,87 in Kontraktion. Die Muskeln, bei denen ausschließlich der maximale Querdurchmesser erhoben wurde, zeigten wieder ähnlich hohe Werte wie die Flächenmessungen. Die ICC-Koeffizienten waren in Ruhe $\geq 0,82$ und in Kontraktion $\geq 0,72$. Ausschließlich die ICC-Koeffizienten der M. temporalis in Ruhe waren $\geq 0,51$ und damit am niedrigsten in dieser Gruppe.

4.2 Speckle Tracking des M. orbicularis oculi

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse zum zweiten Teil dieser Arbeit, der Anwendung des Speckle Trackings auf Ultraschallvideosequenzen von Kontraktion des M. orbicularis oculi, präsentiert.

4.2.1 Festlegen der Stromstärkewerte

Um bei den drei elektrostimulierten Bewegungsformen innerhalb einer Stufe bei allen Probanden möglichst gleiche Kontraktionsstärken hervorzurufen, wurde der Stimulationsparameter Stromstärke für jeden Probanden individuell festgelegt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 11** dargestellt.

Tabelle 11: Individuell festgelegte Stromstärkewerte zur Elektrostimulation des M. orbicularis oculi. (I_{low} -Stromstärke zur Erzeugung einer Low-Level-Kontraktion, $I_{moderate}$ - Stromstärke zur Erzeugung einer Moderate-Level-Kontraktion, I_{high} - Stromstärke zur Erzeugung einer High-Level-Kontraktion)

Probandennr.	I_{low} in mA	$I_{moderate}$ in mA	I_{high} in mA
1	5	8	11
2	5	8	10
3	7	9	11
4	4	7	9

Diese Werte wurden für die Elektrostimulation bei Durchführung des Untersuchungsprotokolls verwendet.

4.2.2 Werteverteilung

Der folgende Abschnitt gibt die Verteilung der Messwerte innerhalb einer jeden Bewegungsform-Gruppe für die acht verschiedenen Parameter an. Eine Subgruppe enthält 108 Werte. Innerhalb dieser wurde der Median, Mittelwert, sowie der Interquartilsabstand berechnet und als Boxplot-Grafik dargestellt. Als Whisker wird jeweils der letzte Wert angezeigt, der ausgehend vom unteren bzw. oberen Quartil noch innerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstandes liegt. Alle Werte außerhalb diesem werden als Ausreißer betrachtet und als Punkte abgebildet. Außerdem wurde der Einfluss der verschiedenen Bewegungsformen auf die Messwerte mit einem Regressionsmodell untersucht und anschließend post-hoc auf signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen getestet. Signifikante Resultate sind dabei in den jeweiligen Box-Plot-Diagrammen markiert. Die p-Werte wurden mit der Bonferroni-Korrektur angepasst. Eine ausführliche Ergebnisübersicht der Regressionsanalyse ist im Anhang 8.3 zu finden.

4.2.2.1 Displacement

Abbildung 18 stellt die Werteverteilung des Parameters Displacement in longitudinaler Richtung als Boxplot-Grafik dar. Die Mediane der verschiedenen Subgruppen betrugen: 0,45 mm für Blinzeln, 3,7 mm für maximal willkürliche Kontraktion, 0,26 mm für Low-Level-Stimulation, 1,81 mm für Moderate-Level-Stimulation und 3,71 mm für High-Level-Stimulation. Mit zunehmender Stimulationsstärke bzw. willkürlichem Impuls ist somit auch eine Zunahme in der Höhe des Werts zu beobachten. Der kleinste Interquartilabstand ergab sich für die Daten der Aktion Blinzeln mit einem 25%-Quantil von 0,18 mm und einem 75%-Quantil von 0,78 mm. Der größte Interquartilabstand zeigte sich für die Werte der High-Level-Stimulation mit einem 25%-Quantil von 2,31 mm und einem 75%-Quantil von 4,91 mm. Bis auf einen Ausreißer mit dem Wert von 1,86 mm in der Wertemenge für willkürliches Blinzeln befanden sich alle Messdaten innerhalb des 1,5-fachen Interquartilabstands. Einen signifikanten Unterschied in der Post-hoc-Analyse konnte bei den Paaren: maximale willkürliche Kontraktion und Blinzeln, und maximale willkürliche Kontraktion und Low-Level-Stimulation, sowie High-Level-Stimulation und Low-Level-Stimulation und High-Level-Stimulation und Blinzeln gefunden werden.

Ergebnisse

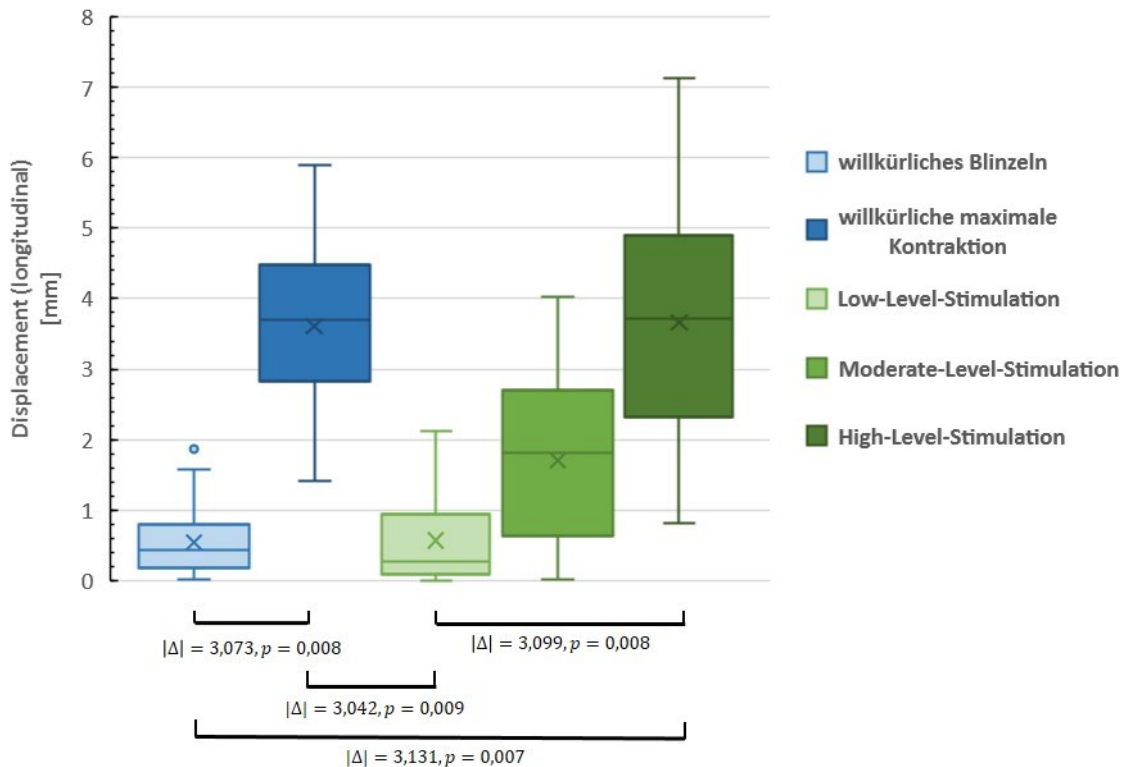


Abbildung 18: Werteverteilung des Parameters: Displacement (longitudinal) als Boxplot. Der Mittelwert der Wertegruppe wird als Kreuz, der Median als horizontale Linie innerhalb der Box dargestellt. $|\Delta|$ gibt den Betrag der Mittelwertdifferenz zwischen zwei Subgruppen in mm und p den zugehörigen p-Wert des Tests auf signifikante Unterschiede an.

Im nachfolgenden ist die Werteverteilung (**Abbildung 19**) für den Parameter Displacement in transversaler Richtung aufgezeigt. Der visuelle Eindruck der Boxplot-Grafik ähnelte den Ergebnissen der Daten aus longitudinaler Richtung bei insgesamt absolut kleineren Messwerten. Für die Mediane der einzelnen Subgruppen ergaben sich: 0,05 mm für Blinzeln, 0,78 mm für maximale willkürliche Kontraktion, 0,06 mm für Low-Level-Stimulation, 0,25 mm für Moderate-Level-Stimulation und 0,34 mm für High-Level-Stimulation. Wieder erzeugten höhere willkürliche oder elektrische Impulse auch höhere Messwerte. Den größten Interquartilabstand mit 25%-Quantil = 0,44 mm und 75%-Quantil = 1,2 mm hatte die Gruppe maximal willkürliche Kontraktion. In dieser Wertemenge sind auch weit gestreute Ausreißer bei bis zu 3,01 mm zu verzeichnen. Der kleinste Interquartilabstand zwischen 0,03 mm und 0,11 mm ist bei der Gruppe Blinzeln erkennbar. Als signifikant unterschiedlich voneinander zeigten sich ausschließlich die Paare: maximale willkürliche Kontraktion und Blinzeln, sowie maximal willkürliche Kontraktion und Low-Level-Stimulation.

Ergebnisse

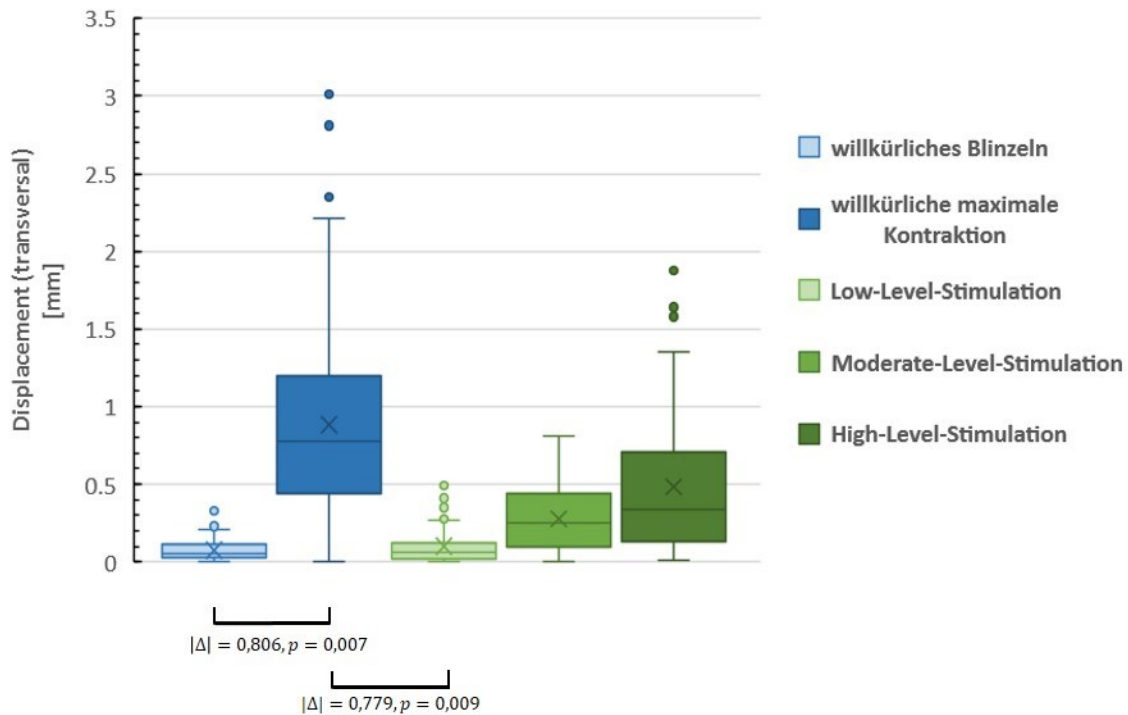


Abbildung 19: Werteverteilung des Parameters: Displacement (transversal) als Boxplot. Der Mittelwert der Wertegruppe wird als Kreuz, der Median als horizontale Linie innerhalb der Box dargestellt. $|\Delta|$ gibt den Betrag der Mittelwertdifferenz zwischen zwei Subgruppen in mm und p den zugehörigen p-Wert des Tests auf signifikante Unterschiede an.

4.2.2.2 Velocity

Auch für den Parameter Velocity wurden die Werte als Boxplot dargestellt und auf signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Bewegungsformen getestet.

Für das Tracking in longitudinaler Richtung ergibt sich die in **Abbildung 20** gezeigte Werteverteilung. Mit steigender elektrischer Stimulationsstärke ergaben sich auch bei diesem Parameter Mengen mit jeweils größeren Werten. So betrug der Median für die Gruppe Low-Level-Stimulation 0,83 cm/s, für Moderate-Level-Stimulation 2,54 cm/s und für High-Level-Stimulation 3,58 cm/s. Für die willkürlichen Bewegungsformen zeigte sich beim Blinzeln ein Wertebereich mit einem Median von 1,15 cm/s und einem Interquartilabstand zwischen 0,66 und 1,99 cm/s und bei maximaler Kontraktion ein Median von 3,73 und ein Interquartilabstand mit einem 25%-Interquartil von 3,49 cm/s und einem 75%-Interquartil von 4,11 cm/s.

Ergebnisse

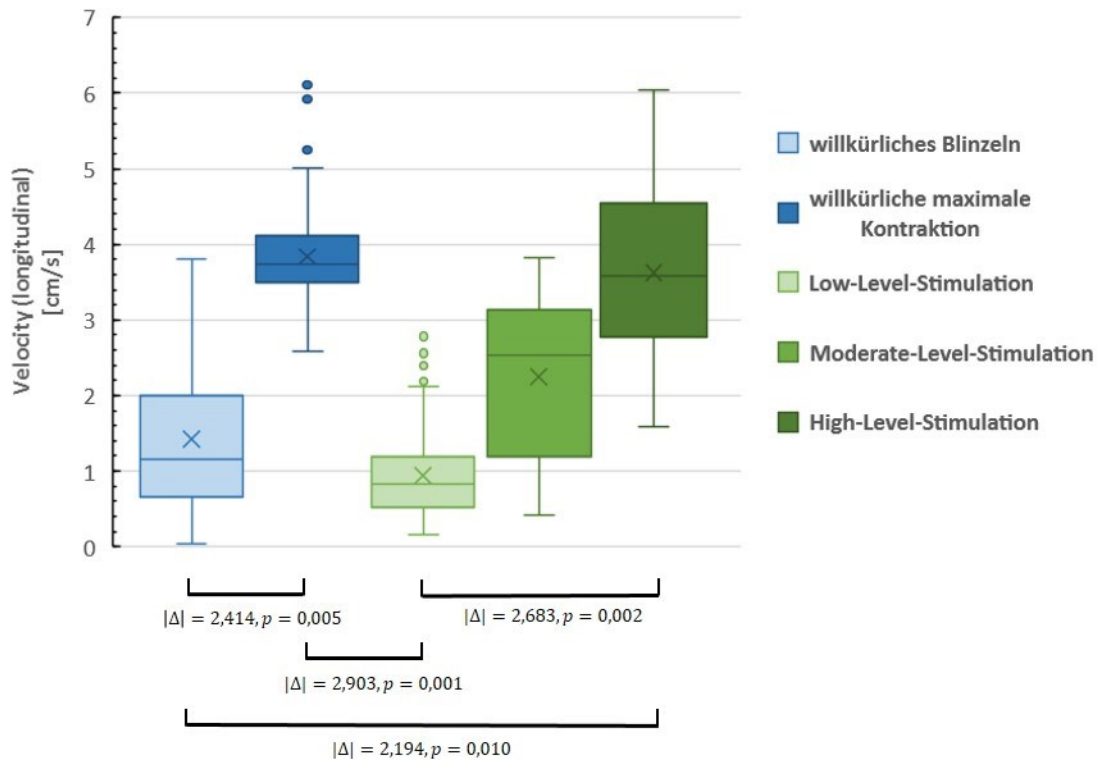


Abbildung 20: Werteverteilung des Parameters: Velocity (longitudinal) als Boxplot. Der Mittelwert der Wertegruppe wird als Kreuz, der Median als horizontale Linie innerhalb der Box dargestellt. $|\Delta|$ gibt den Betrag der Mittelwertdifferenz zwischen zwei Subgruppen in cm/s und p den zugehörigen p-Wert des Tests auf signifikante Unterschiede an.

Ein signifikanter Unterschied konnte bei der Wertemenge der Bewegungsgruppe High-Level-Stimulation mit der Gruppe Low-Level-Stimulation (Mittelwertdifferenz = 2,68 cm/s, $p = 0,002$) und der Gruppe willkürliches Blinzeln (Mittelwertdifferenz = 2,19 cm/s, $p = 0,010$) nachgewiesen werden. Ebenfalls signifikant voneinander verschieden zeigten sich die Paare maximal willkürliche Kontraktion und Low-Level-Stimulation mit einer Mittelwertdifferenz von 2,9 cm/s und einem p-Wert von 0,001, sowie maximal willkürliche Kontraktion mit Blinzeln mit einer Mittelwertdifferenz von 2,41 cm/s und einem p-Wert von 0,005. Alle anderen Testpaare erreichten nicht das Signifikanzniveau von 5%.

Ergebnisse

Die Berechnung der Velocity aus Koordinatenveränderungen in transversaler Richtung lieferte die in **Abbildung 21** dargestellte Werteverteilung.

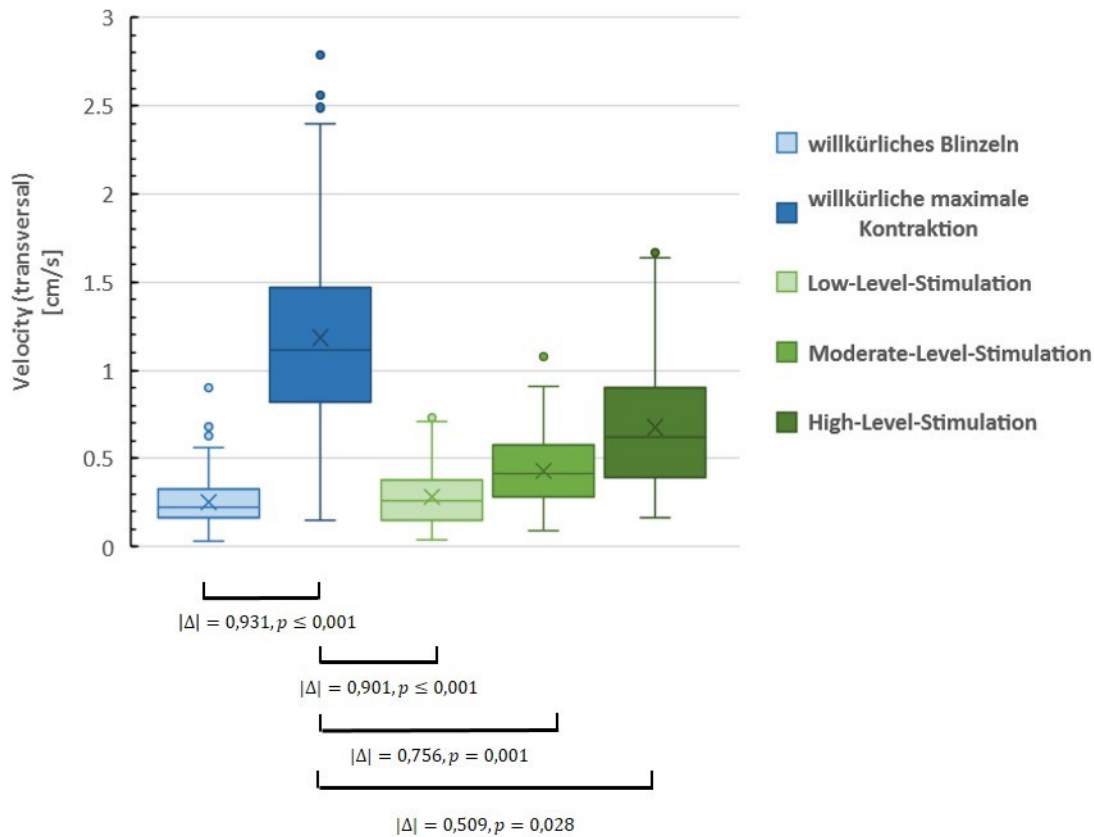


Abbildung 21 Werteverteilung des Parameters: Velocity (transversal) als Boxplot. Der Mittelwert der Wertegruppe wird als Kreuz, der Median als horizontale Linie innerhalb der Box dargestellt. |Δ| gibt den Betrag der Mittelwertdifferenz zwischen zwei Subgruppen in cm/s und p den zugehörigen p-Wert des Tests auf signifikante Unterschiede an.

Die absoluten Werte waren verglichen mit jenen aus dem Tracking in longitudinaler Richtung insgesamt über alle Bewegungsformen geringer. Eine stärkere willkürliche oder elektrische Stimulation führte auch zu einer größeren transversalen Velocity. Der Median für die Wertemenge des willkürlichen Blinzeln lag bei 0,22 cm/s, der Median für die maximal willkürliche Kontraktion bei 1,15 cm/s. Bei den elektrostimulierten Bewegungsformen ließen sich folgende Mediane ermitteln beginnend mit dem niedrigsten bei Low-Level-Stimulation: 0,26 cm/s, Moderate-Level-Stimulation: 0,41 cm/s und High-Level-Stimulation: 0,62 cm/s. Ein auffallend breiter Wertebereich ergab sich für die Bewegungsform maximal willkürliche Kontraktion mit einem Interquartilabstand zwischen 0,82 und 1,47 cm/s, sowie drei Ausreißern mit dem Größten bei 2,79 cm/s.

Ergebnisse

Die Ergebnisse des Tests auf signifikante Unterschiede zwischen den Bewegungsformen für den Parameter Velocity in transversaler Richtung zeigte, dass die Werte der Gruppe maximale willkürliche Kontraktion von den Werten aller übrigen Gruppen signifikant verschieden sind. Es ergaben sich Mittelwertdifferenzen von 0,51 cm/s bis 0,93 cm/s. Alle anderen Paare waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

4.2.2.3 Strain

Die absoluten Werte der Strain in longitudinaler Richtung (**Abbildung 22**) lagen im Mittel bei Bewegungsformen mit geringem Stimulus bei 4,48 % bzw. 5,97 % und bei Bewegungsformen mit hohem Stimulus bei 12,22 % bzw. 11,22 %.

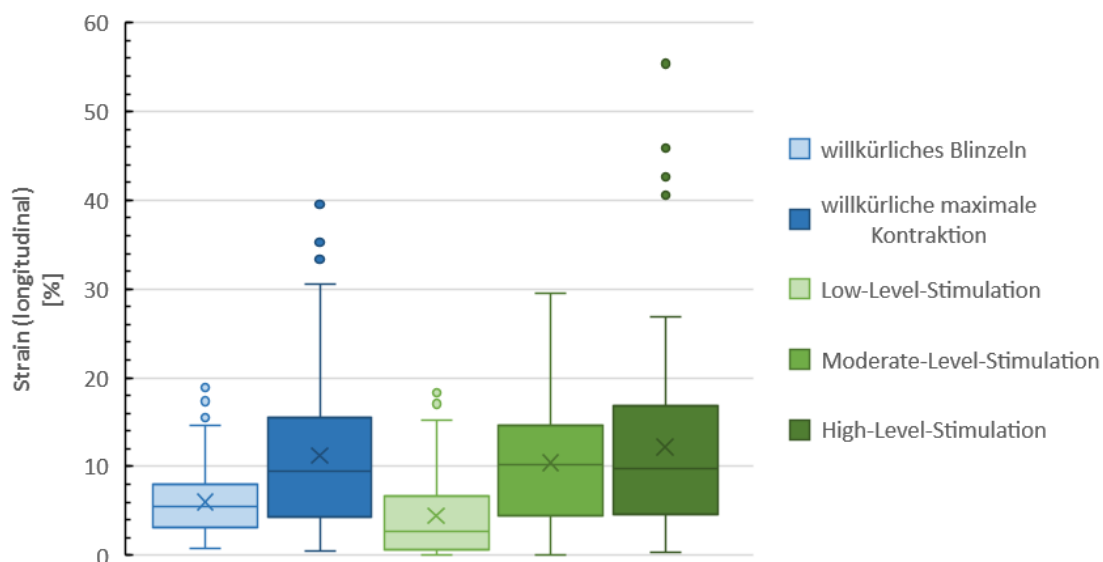


Abbildung 22: Werteverteilung des Parameters: Strain (longitudinal) als Boxplot. Der Mittelwert der Wertegruppe wird als Kreuz, der Median als horizontale Linie innerhalb der Box dargestellt.

Die Verteilung ergab für die Bewegungsformen folgende Mediane: 5,49 % für willkürliches Blinzeln, 9,43 % für maximal willkürliche Kontraktion, 2,71 % für Low-Level-Stimulation, 10,13 % für Moderate-Level-Stimulation und 9,69 % für High-Level-Stimulation. Ausdruck der eher niedrigen Reliabilität (Kapitel 4.2.3) sind die vergleichsweise breiten Interquartilabstände und hohen Ausreißer. Beispielsweise betrug bei der Gruppe maximal willkürliche Kontraktion das 25%-Interquantil 4,32 % und das 75%-Interquantil 15,56 %. Der größte Ausreißer dieser Gruppe zeigte sich bei

Ergebnisse

39,53 %. Für die nah beieinander liegenden Wertebereiche konnte im Test auf signifikante Unterschiede kein Ergebnis mit einem p-Wert $< 0,05$ gefunden werden.

Absolut gesehen ergeben sich für den Parameter Strain in transversaler Richtung etwas höhere Werte als für den Parameter Strain in longitudinaler Richtung. Der Mittelwert für die kleinste Bewegungsform betrug für den erst genannten beispielsweise 4,59 % und für die größte Bewegungsform 19,62 %.

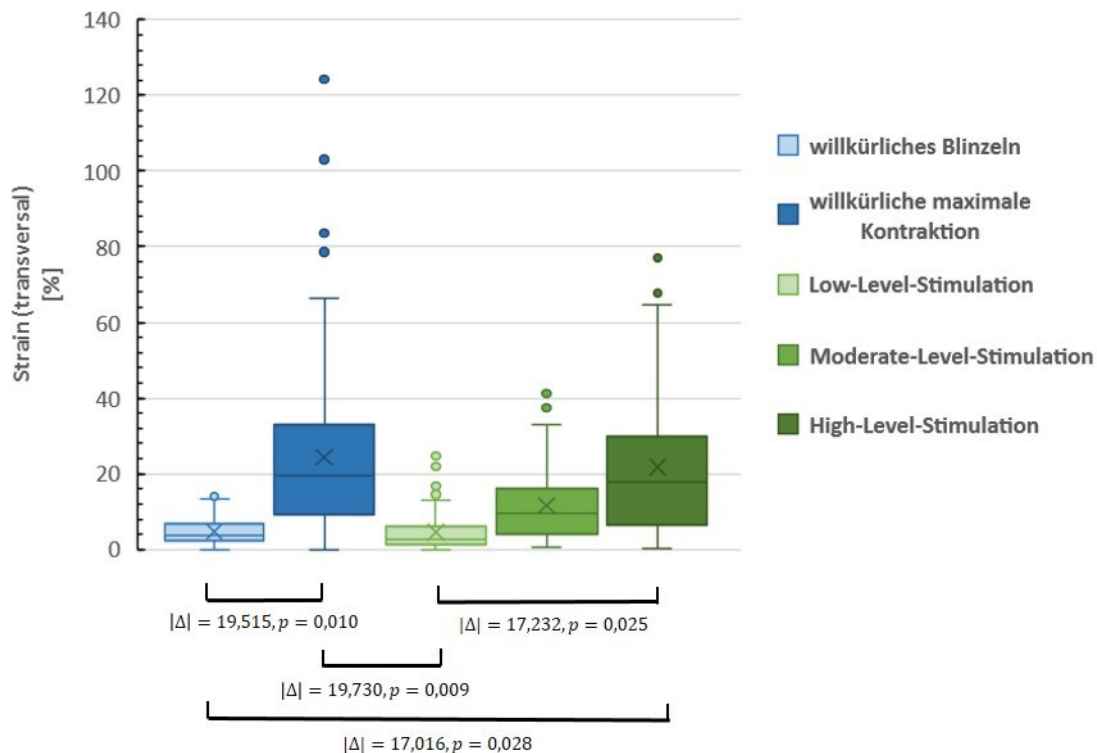


Abbildung 23: Werteverteilung des Parameters: Strain (transversal) als Boxplot. Der Mittelwert der Wertegruppe wird als Kreuz, der Median als horizontale Linie innerhalb der Box dargestellt. $|\Delta|$ gibt den Betrag der Mittelwertdifferenz zwischen zwei Subgruppen in % und p den zugehörigen p-Wert des Tests auf signifikante Unterschiede an.

In der Gruppe Low-Level-Stimulation lag der Median bei diesem Parameter bei 2,72 % mit einem Interquartilabstand zwischen 1,2 % und 6,05 %. In der Gruppe der Moderate-Level Stimulation zeigte sich ein Median von 9,58 % und in der Gruppe der High-Level-Stimulation ein Median von 17,95 % mit einem Interquartilabstand zwischen 6,47 % und 29,97 %. Bei den willkürlich hervorgerufenen Kontraktionen war der Median beim Blinzeln 3,78 % (25%-Interquantil = 2,25 %, 75%-Interquantil = 6,97 %) und bei maximaler willkürlicher Kontraktion 19,62 % (25%-Interquantil = 9,26 %, 75%-Interquantil = 29,97 %).

Ergebnisse

75%-Interquantil = 33,07 %). Auffallend hohe Ausreißer waren bei der Gruppe der maximalen willkürlichen Kontraktion zu beobachten. Der höchste lag bei 124,27 %.

Als signifikant unterschiedlich voneinander ergaben sich die Werte der Paare maximal willkürliche Kontraktion mit Low-Level-Stimulation ($p=0,009$), sowie mit Blinzeln ($p=0,01$). Außerdem konnte zwischen den Gruppen High-Level-Stimulation und Low-Level-Stimulation ($p=0,025$) und High-Level-Stimulation und Blinzeln ($p=0,028$) ein signifikanter Unterschied gefunden werden.

4.2.2.4 Strain Rate

In **Abbildung 24** ist die Werteverteilung für den Parameter Strain Rate in longitudinaler Richtung als Box-Plot-Grafik dargestellt.

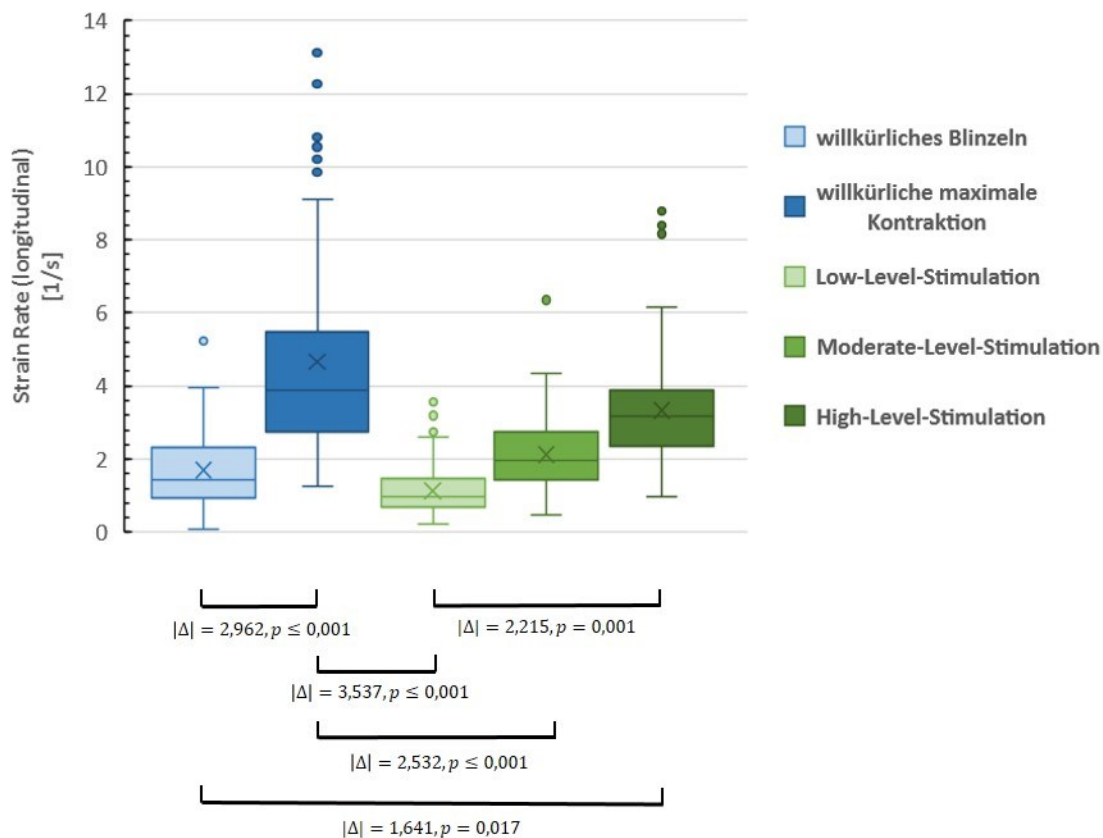


Abbildung 24: Werteverteilung des Parameters: Strain Rate (longitudinal) als Boxplot. Der Mittelwert der Wertegruppe wird als Kreuz, der Median als horizontale Linie innerhalb der Box dargestellt. $|\Delta|$ gibt den Betrag der Mittelwertdifferenz zwischen zwei Subgruppen in 1/s und p den zugehörigen p -Wert des Tests auf signifikante Unterschiede an.

Ergebnisse

Für die Mediane der Bewegungsgruppen aus elektrostimulierten Daten ergaben sich für die Low-Level-Stimulation ein Wert von 0,96 /s, für die Moderate-Level-Stimulation ein Wert von 1,96 /s und für die High-Level-Stimulation ein Wert von 3,17 /s. Die willkürliche Aktion des Blinzeln ruft insgesamt geringere Werte der longitudinalen Strain Rate hervor (Median = 1,45 /s) als die maximal willkürliche Kontraktion (Median = 3,87 /s). Den größten Interquartilabstand mit einem 25%-Interquantil von 2,74 /s und einem 75%-Interquantil von 5,47 /s zeigte die Bewegungsgruppe maximal willkürliche Kontraktion. Bei dieser waren auch sechs Ausreißer, der größte mit einem Wert von 13,13 /s. Der kleinste Interquartilabstand zwischen 0,67 /s und 1,48 /s ergab sich für die Bewegungsform der Low-Level-Stimulation.

Auch bei diesem Parameter wurde wieder ein Test auf signifikante Unterschiede durchgeführt. Die Datengruppe maximal willkürliche Kontraktion zeigte sich von allen anderen als signifikant verschieden außer von Werten der High-Level-Stimulation ($p = 0,07$). Zwischen den Paaren Low-Level-Stimulation und High-Level-Stimulation, sowie Blinzeln und High-Level-Stimulation konnte mit $p = 0,001$ bzw. $p = 0,017$ ebenfalls ein signifikanter Unterschied ermittelt werden.

Für den Parameter Strain Rate in transversaler Richtung ist die Box-Plot Grafik in **Abbildung 25** aufgezeigt.

Ergebnisse

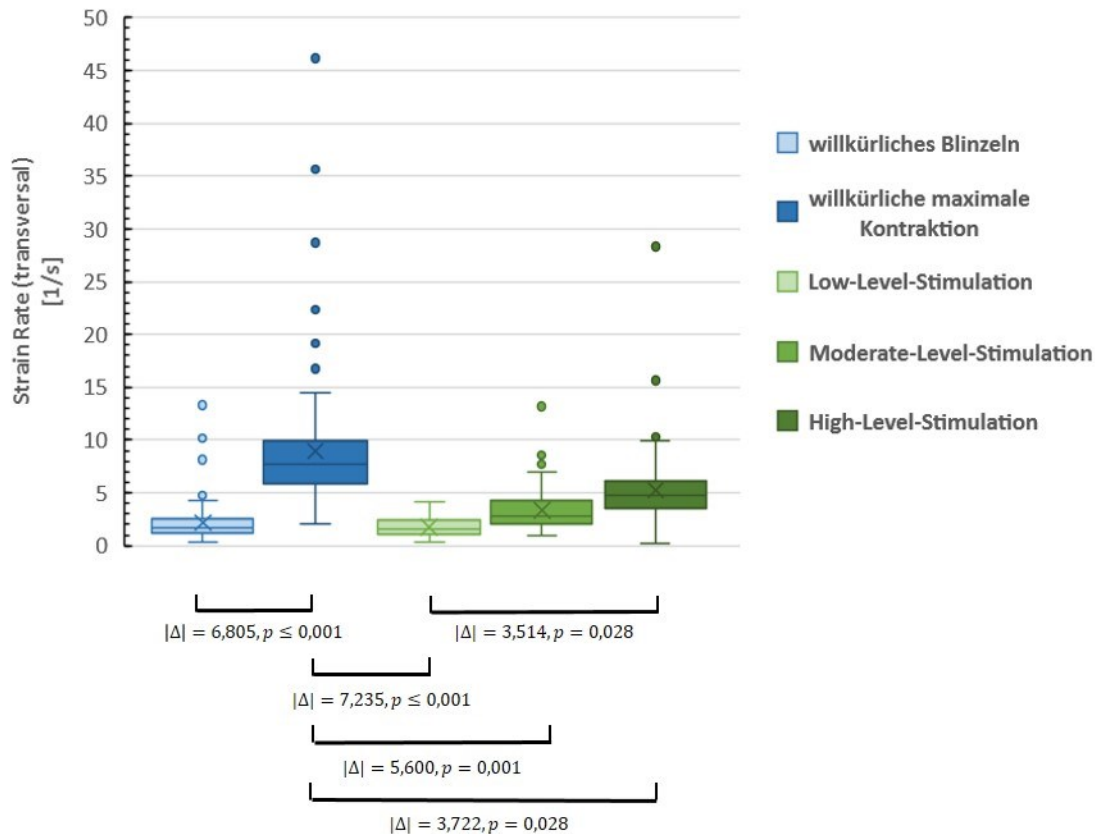


Abbildung 25: Werteverteilung des Parameters: Strain Rate (transversal) als Boxplot. Der Mittelwert der Wertegruppe wird als Kreuz, der Median als horizontale Linie innerhalb der Box dargestellt. $|\Delta|$ gibt den Betrag der Mittelwertdifferenz zwischen zwei Subgruppen in 1/s und p den zugehörigen p-Wert des Tests auf signifikante Unterschiede an.

Der Median für Blinzeln lag bei 1,72 /s (Interquartilabstand zwischen 1,24 /s und 2,52 /s) und der für die maximal willkürliche Kontraktion bei 7,73 /s (Interquartilabstand zwischen 5,87 und 9,97). Bei zuletzt genannter Gruppe waren auch auffallend viele Ausreißer zu beobachten (Insgesamt: 6, der größte bei 46,16 /s). Die Werteverteilung der stimulierten Daten charakterisierte sich durch einen Median von 1,53 /s bei Low-Level-Stimulation, 2,84 /s bei Moderate-Level-Stimulation und 4,78 /s bei High-Level-Stimulation.

Im Test auf signifikante Unterschiede zeigte sich die Wertegruppe der maximal willkürlichen Kontraktion von allen übrigen signifikant verschieden. Ein weiterer signifikanter Unterschied konnte zwischen dem Paar High-Level-Stimulation und Low-Level-Stimulation ($p = 0,43$) nachgewiesen werden. Alle übrigen Kombinationen erreichten das Signifikanzniveau von 5% nicht.

4.2.3 Test/Re-Test-Reliabilität

Um die Zuverlässigkeit der Speckle-Tracking-Methode für die Anwendung zur Quantifizierung von Bewegungen des M. orbicularis oculi zu überprüfen, wurde eine Intraklassenkorrelation für alle acht Parameter (vier Parameter in zwei Richtungen) bei verschiedenen Bewegungsformen berechnet. Es wurde bewertet, wie stark die Messwerte aus wiederholten Untersuchungen zu drei verschiedenen Zeitpunkten korrelieren. Die Differenz zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten betrug maximal zwei Stunden. Da die Sonografie stets durch den gleichen Untersucher durchgeführt wurde, handelt es sich hier um eine Intraobserver-Reliabilität bzw. eine Test-Retest-Reliabilität. Die Messwerte von drei aufeinanderfolgenden Kontraktionen innerhalb eines Ultraschallvideos bzw. einer Wiederholung wurden gemittelt (siehe Kapitel 3.2.3.1).

4.2.3.1 Reliabilität von elektrostimulierten Bewegungen

Die Berechnung dieser ICC-Koeffizienten erfolgte ausschließlich aus Daten von durch Elektrostimulation erzeugten Bewegungen. Damit soll die Reproduzierbarkeit der Methode des Speckle Trackings an sich abgeschätzt werden. Veränderungen der ICC-Koeffizienten können so größtenteils auf die Methode selbst zurückgeführt und eine mögliche Verfälschung des Bewegungsablaufs durch individuelle Störfaktoren reduziert werden. **Tabelle 12** stellt die Ergebnisse der vier Parameter in zwei Verfolgungsrichtungen dar.

Tabelle 12: Reliabilität, berechnet aus allen Daten von elektrostimulierten Bewegungen. (ICC – Intraclasscoefficient, 95% CI – 95% Konfidenzintervall, SEM – standard error of measurement/Messfehler)

Parameter	Richtung	ICC	95% CI	SEM
Displacement	longitudinal	0,88	[0,69;0,99]	0,48 mm
	transversal	0,65	[0,35;0,96]	0,17 mm
Velocity	longitudinal	0,86	[0,65;0,99]	0,36 cm/s
	transversal	0,63	[0,33;0,96]	0,14 cm/s
Strain	longitudinal	0,29	[0,09;0,86]	6,45 %
	transversal	0,51	[0,22;0,94]	8,22 %
Strain Rate	longitudinal	0,52	[0,23;0,94]	0,58 1/s
	transversal	0,35	[0,12;0,89]	0,33 1/s

Die Parameter, welche die Muskelbewegung beschreiben, zeigten sich mittelmäßig bis sehr gut reliabel. Besonders die Verfolgung der Muskelkontraktion in longitudinaler Richtung, longitudinales Displacement und longitudinale Velocity, ergab eine sehr hohe Intraklassenkorrelation mit Koeffizienten $\geq 0,86$ und einem Messfehler von 0,48 mm bzw. 0,36 cm/s. Die ICC-Koeffizienten der transversalen Richtung der Parameter für die Muskelbewegung waren $\geq 0,63$. Die Parameter der Verformung stellten sich als weniger gut wiederholbar dar. Strain-Messungen ergaben ICC-Koeffizienten von 0,29 und 0,51, ähnlich hoch wie die Werte für die Strain Rate mit 0,52 und 0,35. Weder die longitudinale noch transversale Verfolgung zeigte sich bei diesen Parametern eindeutig überlegen.

4.2.3.2 Reliabilität bei verschieden starken Bewegungen

Um den Einfluss der Bewegungsstärke auf die Reproduzierbarkeit zu bewerten, wurde der Datensatz der durch Elektrostimulation hervorgerufenen Bewegungen in drei Gruppen geteilt und die jeweilige Reliabilität für die vier Parameter in zwei Richtungen berechnet. Eine jede Gruppe bestand aus jeweils einer Stimulationsart: Low-, Moderate-, oder High-Level-Stimulation. Wie die Stimulationsarten definiert sind, ist im Kapitel Bewegungsformen 3.2.2.3 beschrieben.

In **Tabelle 13** sind die Ergebnisse im Detail aufgeführt. Bei den Bewegungsparametern ergaben sich auch nach Spaltung in Teilgruppen für die longitudinale Richtung überwiegend höherer ICC-Koeffizienten (ICC zwischen 0,86 und 0,9] als für die transversale Verfolgung (ICC zwischen 0,41 und 0,75). Alle Subgruppen der Bewegungsparameter wiesen eine ausreichende hohe Intraklassenkorrelation mit Werten $< 0,7$ auf mit Ausnahme des transversalen Displacements bei Moderate-Level-Stimulation und der transversalen Velocity bei mittelstarken und starken Bewegungen. Bei den Verformungsparametern ergaben sich z. T. hohe bis sehr hohe Korrelationen mit ICC-Koeffizienten $\leq 0,86$ in bestimmten Subgruppen wie der longitudinalen Strain bei einer Moderate-Level-Stimulation, sowie der transversalen Strain bei geringen und mäßig starken Bewegungen. Die Koeffizienten der anderen Teilgruppen lagen ausnahmslos unter 0,7. Ein sehr niedriger Wert zeigte sich bei Messungen der transversalen Strain Rate bei High-Level-Stimulation mit ICC = 0,15.

Ergebnisse

Tabelle 13: Reliabilität bei verschiedenen starken (durch Elektrostimulation-hervorgerufene) Bewegungen Stimulationsarten: Low-Level – geringe Bewegungen (sichtbares Zucken), Moderate-Level – mittelstarke Bewegungen, High-Level – starke Bewegungen (vollständiger Augenschluss)

(ICC – Intraclasscoefficient, 95% CI – 95% Konfidenzintervall, SEM – standard error of measurement/Messfehler)

Parameter	Richtung	Stimulationsart	ICC	95% CI	SEM
Displacement	longitudinal	Low-Level	0,96	[0,86;1,00]	0,14 mm
		Moderate-Level	0,91	[0,72;0,99]	0,39 mm
		High-Level	0,86	[0,61;0,99]	0,71 mm
	transversal	Low-Level	0,75	[0,42;0,98]	0,06 mm
		Moderate-Level	0,47	[0,13;0,93]	0,13 mm
		High-Level	0,70	[0,35;0,97]	0,24 mm
Velocity	longitudinal	Low-Level	0,86	[0,61;0,99]	0,22 cm/s
		Moderate-Level	0,93	[0,78;0,99]	0,30 cm/s
		High-Level	0,86	[0,61;0,99]	0,41 cm/s
	transversal	Low-Level	0,71	[0,37;0,97]	0,08 cm/s
		Moderate-Level	0,41	[0,10;0,92]	0,11 cm/s
		High-Level	0,68	[0,33;0,97]	0,19 cm/s
Strain	longitudinal	Low-Level	0,68	[0,33;0,97]	2,82 %
		Moderate-Level	0,86	[0,61;0,99]	3,60 %
		High-Level	0,22	[0,00;0,84]	8,79 %
	transversal	Low-Level	0,90	[0,70;0,99]	1,62 %
		Moderate-Level	0,86	[0,61;0,99]	3,60 %
		High-Level	0,56	[0,21;0,95]	10,51 %
Strain Rate	longitudinal	Low-Level	0,69	[0,34;0,97]	0,30 1/s
		Moderate-Level	0,67	[0,32;0,97]	0,53 1/s
		High-Level	0,50	[0,16;0,94]	0,70 1/s
	transversal	Low-Level	0,57	[0,22;0,95]	0,53 1/s
		Moderate-Level	0,65	[0,30;0,97]	0,89 1/s
		High-Level	0,15	[0,00;0,80]	2,04 1/s

Der absolute Messfehler ist bei geringen Bewegungen durchweg geringer als bei mittelstarken oder starken Bewegungen. Bei den Reliabilitätsberechnungen zeigte sich kein eindeutiger Trend.

4.2.3.3 Reliabilität bei willkürlich hervorgerufenen Bewegungen

Das Untersuchungsprotokoll enthielt neben elektrisch stimulierten Bewegungen auch willkürlich hervorgerufene Kontraktionen. Es wurden zwei Arten willkürlichen Augenschlusses eingeschlossen: Blinzeln und Augen zusammenkneifen (maximal willkürliche Kontraktion). Die Intraklassenkorrelation wurde einerseits für den gesamten Datensatz der willkürlichen Bewegungen erstellt. Andererseits wurde dieser ebenfalls hinsichtlich der Augenschlussarten in zwei Gruppen aufgeteilt und für jede Art separat Berechnungen durchgeführt (**Tabelle 14**).

Ergebnisse

Als ausreichend reliabel ($ICC > 0,7$) zeigten sich die Subgruppen „Blinzeln“ beim longitudinalen und transversalen Displacement, sowie bei der transversalen Strain Rate. Der absolute Messfehler für diese Subgruppen war unter 0,17 mm bzw. unter 0,8 1/s. Die Augenschlussart „Blinzeln“ war bei fast allen Parametern reliabler ($ICC \leq 0,38$) als die maximal willkürliche Kontraktion ($ICC \leq 0,04$). Insgesamt gesehen ergaben sich für die Parameter der Muskelbewegung wieder höhere Werte mit ICC-Koeffizienten zwischen 0,29 und 0,77 als für die Verformungsparameter. Bei diesen lagen die ICC-Koeffizienten zwischen 0,04 und 0,7.

Tabelle 14: Reliabilität bei willkürlich hervorgerufenen Bewegungen. Es wurde eine Intraklassenkorrelation für den gesamten Datensatz von willkürlich hervorgerufenen Bewegungen (Gesamt) und für die jeweiligen Teilgruppen „Blinzeln“ und „maximale willkürliche Kontraktion“ (Max. will. Kontr.) durchgeführt. (ICC – Intraclasscoefficient, 95% CI – 95% Konfidenzintervall, SEM – standard error of measurement/Messfehler)

Parameter	Richtung	Augenschlussart	ICC	95% CI	SEM
Displacement	longitudinal	Blinzeln	0,7	[0,35;0,97]	0,17 mm
		Max. will. Kontr.	0,57	[0,22;0,95]	0,54 mm
		Gesamt	0,56	[0,25;0,95]	0,42 mm
	transversal	Blinzeln	0,77	[0,45;0,98]	0,03 mm
		Max. will. Kontr.	0,65	[0,30;0,97]	0,34 mm
		Gesamt	0,59	[0,28;0,95]	0,26 mm
Velocity	longitudinal	Blinzeln	0,61	[0,26;0,96]	0,43 cm/s
		Max. will. Kontr.	0,29	[0,03;0,88]	0,29 cm/s
		Gesamt	0,31	[0,09;0,88]	0,56 cm/s
	transversal	Blinzeln	0,44	[0,12;0,93]	0,1 cm/s
		Max. will. Kontr.	0,53	[0,18;0,95]	0,32 cm/s
		Gesamt	0,45	[0,17;0,92]	0,26 cm/s
Strain	longitudinal	Blinzeln	0,38	[0,07;0,91]	2,55 %
		Max. will. Kontr.	0,5	[0,16;0,94]	5,12 %
		Gesamt	0,21	[0,04;0,82]	5,14 %
	transversal	Blinzeln	0,63	[0,27;0,96]	1,68 %
		Max. will. Kontr.	0,32	[0,04;0,89]	11,92 %
		Gesamt	0,13	[0,04;0,82]	10,09 %
Strain Rate	longitudinal	Blinzeln	0,51	[0,17;0,94]	0,56 1/s
		Max. will. Kontr.	0,04	[0,00;0,68]	1,17 1/s
		Gesamt	0,13	[0,01;0,74]	1,03 1/s
	transversal	Blinzeln	0,72	[0,38;0,97]	0,80 1/s
		Max. will. Kontr.	0,3	[0,03; 0,88]	4,18 1/s
		Gesamt	0,27	[0,07;0,86]	3,11 1/s

4.2.4 Paarweise Vergleiche – Messlokalisation

Es gibt starke Hinweise (Kapitel 1.3), dass die Anteile des M. orbicularis oculi bei verschiedenen Bewegungsmuster anders angesteuert und damit unterschiedlich stark kontrahieren. Deshalb wurden die Parameter an drei Punkten innerhalb der ROI erhoben: einen medialen, mittleren und lateralen Punkt. (Kapitel 3.2.3.3) Der Einfluss dieser Messlokalisationen wurde mit einem Regressionsmodell überprüft und anschließend post-hoc ein Test auf signifikante Unterschiede durchgeführt. Die p-Werte wurden mit der Bonferroni-Korrektur angepasst. Diese Berechnung wurde nur für die vorher als insgesamt ausreichend reliabel ($ICC > 0,7$) eingeschätzten Parameter, longitudinales Displacement und longitudinale Velocity, durchgeführt.

4.2.4.1.1 Displacement

Tabelle 15: Test auf signifikante Unterschiede zwischen den Messlokalisationen im Muskel für den Parameter Displacement (longitudinal). Signifikante Ergebnisse ($p \leq 0,05$) sind fett hervorgehoben. Subgruppen mit einem ICC-Koeffizienten $\geq 0,7$ sind blau gekennzeichnet.

Paare	Bewegungsform	Differenz der Mittelwerte (x-y) in mm	95% CI	Signifikanz
Lokalisation x - Lokalisation y				
medial - Mitte	Blinzeln	0,397	[0,070;0,704]	0,021
	Max. will. Kontr.	-0,231	[-1,027;0,565]	1,000
	Low-Level	0,031	[-0,448;0,510]	0,814
	Moderate-Level	0,146	[-1,090;1,383]	1,000
	High-Level	-0,182	[-1,236;0,873]	1,000
medial - lateral	Blinzeln	0,659	[0,342;0,976]	0,001
	Max. will. Kontr.	0,068	[-0,729;0,864]	1,000
	Low-Level	0,031	[-0,448;0,510]	1,000
	Moderate-Level	0,208	[-1,029;1,444]	1,000
	High-Level	-0,024	[-1,079;1,030]	1,000
Mitte - lateral	Blinzeln	0,272	[-0,045;0,589]	0,272
	Max. will. Kontr.	0,298	[-0,498;1,095]	0,792
	Low-Level	-0,146	[-0,624;0,333]	1,000
	Moderate-Level	0,062	[-1,175;1,298]	1,000
	High-Level	0,157	[-0,897;1,211];	1,000

Tabelle 15 stellt die Unterschiede zwischen den Messlokalisationen der einzelnen Bewegungsformen für den Parameter longitudinales Displacement dar. Für die willkürliche Augenschlussart „Blinzeln“ zeigten sich die Messwerte der Punkte medial und Mitte, sowie medial und lateral statistisch signifikant verschieden. Die p-Werte betrugen 0,021 und 0,001. Somit war das longitudinale Displacement am medialen

Ergebnisse

Messpunkt im Mittel um 0,34 mm geringer als am mittleren Messpunkt und wiederum um 0,66 mm geringer als lateral. Bei der maximalen willkürlichen Kontraktion wiesen die Messungen hingegen keine signifikanten Unterschiede auf (p -Wert=1,00). Auch die Daten der elektrostimulierten Bewegungsformen waren statistisch nicht unterschiedlich. Die Differenzen der Mittelwerte ergaben dabei geringe Werte zwischen -0,18 mm und 0,21 mm.

4.2.4.1.2 Velocity

Tabelle 16: Test auf signifikante Unterschiede zwischen den Messlokalisationen im Muskel für den Parameter Velocity (longitudinal). Signifikante Ergebnisse ($p \leq 0,05$) sind fett hervorgehoben. Subgruppen mit einem ICC-Koeffizienten $\geq 0,7$ sind blau gekennzeichnet.

Paare		Bewegungsform	Differenz der Mittelwerte (x-y) in cm/s	95% CI	Signifikanz
Lokalisation x	Lokalisation y				
medial	- Mitte	Blinzeln	0,891	[0,111;1,671]	0,028
		Max. will. Kontr.	-0,076	[-0,484;0,332]	1,000
		Low-Level	0,311	[-0,200;0,821]	0,276
		Moderate-Level	0,099	[-1,163;1,361]	1,000
		High-Level	0,071	[-0,570;0,711]	1,000
medial	- lateral	Blinzeln	1,506	[0,727;2,286]	0,002
		Max. will. Kontr.	-0,157	[-0,566;0,251]	1,000
		Low-Level	0,187	[-0,323;0,698]	0,820
		Moderate-Level	0,143	[-1,119;1,405]	1,000
		High-Level	0,369	[-0,272;1,009]	0,322
Mitte	- lateral	Blinzeln	0,616	[-0,164;1,395]	0,123
		Max. will. Kontr.	-0,081	[-0,489;0,327]	1,000
		Low-Level	-0,124	[-0,634;0,387]	1,000
		Moderate-Level	0,044	[-1,218;1,306]	1,000
		High-Level	0,298	[-0,938;0,342]	0,531

Die Berechnungen beim Parameter longitudinale Velocity (**Tabelle 16**) sind ähnlich zu denen des longitudinalen Displacements. Die Daten der Bewegungsform „Blinzeln“ weisen signifikante Unterschiede zwischen den Messpunkten medial und Mitte mit $p=0,028$, sowie medial und lateral mit $p=0,002$ auf. Die Messwerte an mittlerer und lateraler Lokalisation sind voneinander statistisch nicht verschieden. Die Kontraktionen beim Blinzeln waren somit im Mittel bei mittleren Messpunkten um 0,89 cm/s und im lateralem um 1,51 cm/s schneller als bei medialen Messpunkten. Für die Bewegungsform maximale willkürliche Kontraktion und die weiteren elektrostimulierten Formen zeigten sich statistisch gesehen keine unterschiedlichen Paare.

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in zwei Teilabschnitte. Im ersten Teil wurde das bekannte und in der Jenaer Arbeitsgruppe etablierte Protokoll zur statischen und dynamischen Sonografie der mimischen Muskulatur hinsichtlich seiner Reliabilität reevaluiert. Im zweiten Teil wurde die bisher noch nicht an mimischer Muskulatur erprobte Technik des Speckle Trackings auf Bewegungen des M. orbicularis oculi übertragen.

5.1 statische und dynamische Sonografie der mimischen Muskulatur

5.1.1 Untersuchungsprotokoll

Das in der hiesigen Arbeitsgruppe etablierte Protokoll zur statischen und dynamischen Muskulatur wurde bereits 2014 von Maik Sauer und Martin Pohlmann hinsichtlich seiner Reliabilität untersucht (Sauer 2015). Ziel der erneuten Reliabilitätsuntersuchung dieser Studie war es u.a., die Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse auch bei jeweils veränderten Umgebungssituationen, einem anderen Ultraschallgerät und einer neuen Analysesoftware zu überprüfen. Wichtig für die Darstellung der mimischen Muskulatur ist durch ihre oberflächliche Lage eine hohe Auflösung im Nahfeld, die mit Hilfe von hochfrequenten Ultraschallwellen erzeugt werden kann (Smith und Finnoff 2009, Peetrans 2002). Die Aufsatzfläche des Schallkopfes sollte klein genug sein, um eine ausreichende Manövrierfähigkeit im Gesicht aufzuweisen (Sauer 2015). In der Vorarbeit wurde das Sonografiegerät HD11 XE (Philips, Eindhoven, Niederlande) mit einem Linearschallkopf (Frequenzspektrum: 3-12 MHz) sowie einen Hockey-Stick-Linearschallkopf mit einer Frequenz (7-15 MHz) der Firma Philips genutzt. In dieser Studie wurden die Ultraschalluntersuchungen mit dem portablen Sonografiegerät eZono 4000 (eZono, Jena, Deutschland) durchgeführt und durchweg ein Linearschallkopf (ebenfalls eZono, Frequenzspektrum: 3-12 MHz) verwendet. Auf die zusätzliche aufwendige Nutzung eines Hockey-Stick-Schallkopfs für die Muskeln M. orbicularis oculi und M. orbicularis oris wurde verzichtet. Um die Unschärfe im sehr schallkopfnahen Bereich weiter zu reduzieren, wird die Verwendung einer dicken (1-2 cm) Schicht aus Ultraschallgel empfohlen (Sauer 2015) und in dieser Studie auch umgesetzt. Die Quantifizierung der Muskelgrößen in Ruhe und Kontraktion erfolgte bisher mit QLab (Version 8.1, Philips, Niederlande) und wurde nun mit dem nicht speziell auf das Sonografiegerät angepassten Sante DICOM Editor 3D (Santesoft

LTD, Nicosia, Zypern) ausgeführt. Beim Einsatz von firmenfremder Software müssen Längen- und Flächenangaben neu kalibriert werden. Der Vorgang ist in Kapitel 3.1.3 beschrieben. Auch Helligkeits- und Kontrasteinstellungen sind für ein reproduzierbares Erheben von Muskelgrößen bei mimischer Muskultur von großer Wichtigkeit (Heinzl 2017). Die gewählte Software sollte idealerweise eine möglichst kleinschrittige Regelung bieten, was mit dem Sante DICOM Editor 3D möglich war. Der Untersuchungsort war nicht auf eine Lokalität beschränkt, sondern erfolgte u.a. direkt am Probandenbett. Wenn die in Kapitel 3.1.2 beschriebene standardisierte Probandenlagerung und festgelegte Position von Untersucher zu Probanden eingehalten wird, kann so ein variabler und flexiblerer Einsatz im klinischen Alltag z.B. auf Intensivstation oder in der Rettungsstelle erfolgen. Das Test/Re-Test-Intervall wurde von maximal 48 Stunden bei Maik Sauer und Martin Pohlmann auf 14 Tage erhöht. Die Ergebnisse zum veränderten Test-Intervall sind in der Arbeit von Anne Heinzl nachzulesen (Heinzl 2017). Ob mit der durch die beschriebenen Bedingungen ausgewählte Hard- und Software ebenfalls ähnlich reliable Messwerte erhoben werden können wie in der Literatur (Sauer 2015), wird im nächsten Abschnitt diskutiert.

5.1.2 Intra/Interobserver-Reliabilität

Zur Berechnung der Intraobserver-Reliabilität oder Test/Re-Test-Reliabilität wurden zwei Messungen pro Probanden eines Untersuchers im Abstand von 14 Tagen genutzt. Die erhobenen Werte zeigten sich mit ICC-Koeffizienten zwischen 0 und 0,96 (Median: 0,84) überwiegend gut bis sehr gut reliabel. Zur näheren Betrachtung können die gewählten mimischen Muskeln hinsichtlich ihrer Quantifizierbarkeit im B-Bild in zwei Gruppen eingeteilt werden. Der Querschnitt von Gruppe 1 Muskeln kann durch einen sonografischen Anschnitt vollständig dargestellt werden. Es ist dadurch sowohl eine Messung der Querschnittsfläche, als auch von Längs- und Querdurchmesser möglich. Zu Gruppe 1 gehören der M. mentales, Mm. depressor anguli oris und labii inferiores, und M. zygomaticus major. Bei Muskeln der Gruppe 2 (M. temporalis, M. masseter, M. orbicularis oculi, M. orbicularis oris, M. frontalis) ist der Muskel-Querschnitt zu groß bzw. ausgedehnt, um in einem Ultraschallbild ganz erfasst zu werden. Eine Messung der Querschnittsfläche, vor allem bei dynamischen Messungen, ist deshalb nicht möglich. Es wird nur der Querdurchmesser erhoben. Die Flächenmessungen bei Muskeln der Gruppe 1 ergaben ICC-Koeffizienten zwischen 0,72 und 0,96 (Median 0,94) und zeigen damit höhere Übereinstimmungen als in

Durchmessermessungen dieser Gruppe, dessen ICC-Koeffizienten zwischen 0,00 und 0,95 (Median: 0,6) lagen. Das bestätigt die Ergebnisse der Vorarbeit von Maik Sauer (Sauer 2015). Darin wurde die These aufgestellt, dass sich bei Flächenmessungen Unterschiede in der manuellen Grenzsetzung der ROI zwischen Muskel und umliegenden Gewebe überwiegend ausgleichen. So kann eine etwas andere Außenkontur der ROI entstehen, ohne dass eine große Abweichung der Querschnittsfläche zwischen den Messungen auffällt. Da in der manuellen Segmentation die Durchmesser innerhalb der bestimmten ROI liegen, hat die gering unterschiedliche Außenkontur einen größeren Einfluss auf die Anlage der Durchmesser (Sauer 2015). Eine geringere Übereinstimmung der Durchmesserwerte kann damit erklärt werden. Die Quantifizierung bei Muskeln der Gruppe 2 mittels Querdurchmesser ist ähnlich gut reliabel wie die Flächenmessungen von Gruppe 1. Die ICC-Koeffizienten liegen bei $\geq 0,81$ (Median: 0,92).

Eine Aussage über die Vergleichbarkeit der Messwerte zwischen verschiedenen Untersuchern ist für den Alltag in der Patientenversorgung und bei der Durchführung von klinischen Studien besonders wichtig. Diese kann durch die Berechnung einer Interobserver-Reliabilität abgeschätzt werden. Die Interobserver-Reliabilität ist definiert als der Wert an Präzision, der erreicht werden kann, wenn ein Untersucher die Ultraschallvideos des anderen Untersuchers segmentiert und umgekehrt.

Auch hier zeigten sich die Werte überwiegend gut bis sehr gut reliabel. Bei Betrachtung der Ergebnisse in den oben beschriebenen Muskelgruppen der B-Bild-Quantifizierung ergab sich ein ähnliches Bild wie bei den Ergebnissen der Intraobserver-Reliabilität. Flächenmessungen bei Muskeln von Gruppe 1 waren mit ICC-Koeffizienten zwischen 0,72 und 0,98 (Median: 0,91) sehr gut reliabel. Sie wiesen überwiegend höhere ICC-Koeffizienten auf als bei Durchmessermessungen derselben Muskeln. Diese waren mit ICC-Koeffizienten zwischen 0 und 0,77 (Median: 0,58) nur teilweise ausreichend reliabel. Die Messwerterhebung der Gruppe 2 lag mit ICC-Koeffizienten zwischen 0,74 und 0,98 (Median: 0,81), auf ähnlich gutem Reliabilitätsniveau wie Flächenmessungen der Gruppe 1. Ausgenommen davon sind die Ergebnisse bei Quantifizierung des M. temporalis mittels Querdurchmesser. Dabei fallen deutlich geringere ICC-Koeffizienten auf ($\text{ICC} \geq 0,37$). Der M. temporalis gehört wie der M. masseter zur Kaumuskulatur, welche wie die überwiegende Mehrzahl der Skelettmuskulatur durch eine bindegewebige Faszie umgeben ist. Diese ist in der Sonografie als echoreiche

Begrenzung der Muskelfasern sichtbar. Eine Abgrenzung zum umgebenden Gewebe sollte deshalb eigentlich einfacher möglich sein und wie beim M. masseter eine entsprechend gute Reliabilität zeigen. Die geringere Reliabilität ist in diesem Fall wahrscheinlich auf das erschwerte Auffinden der exakten Schallkopfposition zurückzuführen (Heinzl 2017). Maik Sauer schlägt vor, die größte Ausdehnung des Muskels durch kraniale oder kaudale Parallelverschiebung zur Pupillenebene aufzusuchen (Sauer 2015). Um Veränderungen in der Muskelgröße festzustellen, ist allerdings nicht unbedingt die maximale Ausdehnung bzw. der maximale Durchmesser ausschlaggebend. Günstiger ist die zeitliche Veränderung darzustellen (Kavanagh et al. 2012), wofür eine reliable Messgröße wichtig ist. Ein fixes Aufsetzen des Schallkopfes in Pupillenebene kann dazu beitragen, die Reproduzierbarkeit bei Quantifizierung des M. temporalis zu verbessern.

Im Vergleich zur Vorarbeit (Sauer 2015), wie exemplarisch in **Tabelle 17** dargestellt, konnten ähnlich gute Ergebnisse erzielt werden.

Tabelle 17: Vergleich der Interobserver-Reliabilität zwischen Literatur (Sauer 2015) und der aktuellen Studie anhand willkürlich ausgewählter Beispielmuskeln und -größen angegeben in ICC in Ruhe/ ICC bei Kontraktion. (L-links, R-rechts, ICC- Intraclass correlation coefficient, LDM- Längsdurchmesser, QDM- Querdurchmesser)

Muskel	Seite	ICC nach Sauer (Sauer 2015)	ICC aktuelle Studie
M. mentalis Fläche (mm ²)	L	0,99/ 0,99	0,88/ 0,93
	R	0,99/ 0,99	0,90/ 0,93
M. zygomaticus major Fläche (mm ²)	L	0,97/ 0,98	0,79/ 0,98
	R	0,96/ 0,95	0,95/ 0,98
M. zygomaticus major LDM (mm)	L	0,19/ 0,68	0,06/ 0,63
	R	0,67/ 0,76	0,61/ 0,42
M. zygomaticus major QDM (mm)	L	0,57/ 0,92	0,27/ 0,65
	R	0,57/ 0,82	0,53/ 0,27
M. orbicularis oculi QDM (mm)	L	0,93/ 0,95	0,79/ 0,77
	R	0,98/ 0,91	0,86/ 0,88
M. masseter QDM (mm)	L	0,99/ 0,98	0,96/ 0,99
	R	0,97/ 0,98	0,95/ 0,95
Median Flächenmessungen Gruppe 1		0,99	0,91
Median Durchmessermessungen Gruppe 1		0,69	0,58
Median Durchmessermessungen Gruppe 2		0,94	0,82

Ein direkter Vergleich der Koeffizienten ist durch die Wahl des gleichen Berechnungsmodells und des ähnlichen Versuchsaufbaus möglich (Weir 2005). Die geringfügig niedrigeren ICC-Koeffizienten sind am ehesten auf das länger gewählte Test/Re-Test-Intervall zurückzuführen (Satiroglu et al. 2005, Heinzl 2017).

Zum Erlernen der nötigen Fähigkeiten zur Ausführung einer Ultraschalluntersuchung der mimischen Muskulatur nach dem vorgestellten Protokoll arbeiteten sich die zwei Untersucher mit Hilfe der Anleitung zur Sonografie der mimischen Muskulatur von Maik Sauer (Sauer 2015) gemeinsam ein. Wie darin empfohlen erfolgte vor Durchführung der Reliabilitätsstudie eine Lernphase, während der sich mit der Anatomie, Morphologie, dem korrekten Aufsuchen der einzelnen Schallebenen anhand von Landmarken und der nachträglichen Quantifizierung in Maßzahlen der Durchmesser- und Querschnittsflächen beschäftigt wurde. Jeder Untersucher sonografierte zu Übungszwecken mindestens 20 Versuchspersonen und führte an diesen Ultraschallbildern ebenfalls die quantitative Segmentierung durch. Die Ergebnisse zeigen, dass durch diesen Prozess und die vorgestellte Anleitung zur Sonografie der mimischen Muskulatur die Erhebung von ebenso gut reproduzierbaren Messwerten wie der Autor selbst ermöglicht wird. Das Vorgehen ist damit allen nachfolgenden Wissenschaftlern und Klinikern zu empfehlen.

In Intra- und Interobserver-Reliabilität zeigt sich, dass die Bestimmung der Durchmesser bei Muskeln der Gruppe 1 nur einen geringen Mehrwert bietet und teilweise nicht ausreichend oder zumindest weniger reliabel ist. Die Flächenmessung stellt das reliablere Maß dar. Eine Kürzung des bestehenden Protokolls um die beschriebenen Durchmessermessungen zu Gunsten der Zeit- und Aufwandsreduktion ist zu überlegen. Alternativ könnten die Durchmesser unabhängig von der Muskelquerschnittsfläche angelegt werden (Heinzl 2017). Eine Semi-Automatisierung mit dem Finden des maximalen Längs- und Querdurchmessers mittels computergestützten Algorithmus wäre wünschenswert.

In der vorliegenden Studie wurden die Untersuchungsbedingungen für eine dem klinischen Alltag näherkommende Situation ausgewählt. Erfreulicherweise hatte dies keinen einschränkenden Einfluss auf die Reliabilität. Eine flexiblere Anwendung des Protokolls, z.B. im Patientenzimmer, in der Notaufnahme und auf Intensivstation ist möglich. Ein Anwendungsfall im Bereich der Notfallmedizin ist beispielsweise für das Krankheitsbild der akuten zentralen Fazialisparese bei Schlaganfallpatienten

vorstellbar. Bei nicht auskunftsfähigen Personen ist in der Rettungsstelle oft nicht zu klären, ob eine sichtbare Veränderung der Gesichtssymmetrie schon länger vorbesteht oder erst kürzlich eingetreten ist. Dass sich nach spätestens zwei Wochen sonografische Veränderungen der mimischen Muskulatur ergeben, wurde bereits gezeigt (Spoddeck 2019). Pathophysiologische Untersuchungen ergeben erste elektronenmikroskopisch sichtbare Veränderungen der Muskulatur sieben Tage nach Beginn einer Denervierung (Pellegrino und Franzini 1963). Eine erst wenige Stunden bis Tage bestehende Gesichtsnervenlähmung ist sicher durch eine Abnahme der Funktion, wahrscheinlich jedoch noch nicht durch sonografisch erkennbare Veränderung der Muskelgröße oder Binnenstruktur gekennzeichnet. Durch ein verkürztes Protokoll könnten so in der Rettungsstelle schnell und einfach wertvolle Informationen gewonnen werden.

5.1.3 Interrater-Reliabilität und Einfluss der manuellen Muskelsegmentation

Neben der Intra- und Interobserver-Reliabilität sollte zusätzlich der Einfluss der manuellen Muskelsegmentation auf die Messergebnisse abgeschätzt werden. Die mimische Muskulatur ist zur Erzeugung von Hautbewegungen über das superfizielle muskulo-aponeurotische System (SMAS) mit dem Unterhautgewebe verbunden (Kikkawa et al. 1996) und von keiner Faszie umgeben (Farrugia et al. 2007). Dadurch ist das Festlegen von Muskelgrenzen im B-Bild besonders schwierig und wahrscheinlich auch fehleranfällig. Zur näheren Betrachtung dieses Teilaspekts wurde in dieser Arbeit zusätzlich eine Interrater-Reliabilität berechnet (Kapitel 3.1.4). Die Interrater-Reliabilität ist definiert als der Wert an Präzision, der erreicht werden kann, wenn zwei Untersucher dieselben Ultraschallvideos quantifizieren. Mögliche Unterschiede der erfassten Werte können so eher auf den Vorgang der manuellen Segmentation zurückgeführt werden („Segmentierungsfehler“). Die in der Interobserver-Reliabilität abgebildete Variabilität der Werte hingegen bezieht den gesamten Vorgang der Datenerhebung mit ein. Dabei können sowohl Veränderungen beim Sonografiervorgang wie z.B. Änderungen der Schallebene, Komprimieren des Muskels durch Druck, Unterschiede beim Ausführen der Bewegungsmanöver durch den Patienten („Sonografie-Fehler“) als auch Unterschiede bei der manuellen Muskelsegmentation, wie beispielsweise eine andere Grenzsetzung zwischen Muskel und umliegenden Gewebe, oder ein verschiedenes Anlegen der Durchmesser („Segmentierungsfehler“) zu einer verringerten Reliabilität führen. Erwartungsgemäß

sollte durch die Mehrzahl an Einflüssen auf den endgültigen Messwert die Interobserver-Reliabilität geringer ausfallen als die Interrater-Reliabilität.

Es ergab sich bei Berechnung der Interrater-Reliabilität hauptsächlich eine gute bis sehr gute Reliabilität, die im Vergleich mit der Interobserver-Reliabilität ähnlich hohe ICC-Koeffizienten aufweist. Bei Betrachtung der Koeffizienten in Muskelgruppen der B-Bild-Quantifizierung (Kapitel 5.1.2) zeigt ebenfalls ein ähnliches Muster wie schon bei der Intra- und Interobserver-Reliabilität. Eine Gegenüberstellung der ICC-Koeffizienten für ausgewählte Muskeln ist in **Tabelle 18** abgebildet.

Tabelle 18: Vergleich von Interrater-Reliabilität und Interobserver-Reliabilität anhand willkürlich ausgewählter Beispielmuskeln und -größen, angegeben mit ICC in Ruhe/ ICC bei Kontraktion. (L-links, R-rechts, ICC- Intraclass correlation coefficient, LDM- Längsdurchmesser, QDM- Querdurchmesser, Gruppe 1: M. mentalis, M. depressor anguli oris, M. depressor labii inferioris, M. zygomaticus major, Gruppe 2: M. temporalis, M. masseter, M. orbicularis oculi, M. orbicularis oris, M. frontalis)

Muskel	Seite	ICC Interrater- Reliabilität	ICC Interobserver- Reliabilität
M. mentalis Fläche (mm ²)	L	0,81/ 0,93	0,87/ 0,93
	R	0,9/ 0,96	0,9/ 0,93
M. zygomaticus major Fläche (mm ²)	L	0,92/ 0,98	0,79/ 0,98
	R	0,95/ 0,98	0,95/ 0,98
M. zygomaticus major LDM (mm)	L	0,21/ 0,65	0,06/ 0,63
	R	0,75/ 0,83	0,61/ 0,42
M. zygomaticus major QDM (mm)	L	0,53/ 0,74	0,27/ 0,65
	R	0,57/ 0,7	0,61/ 0,42
M. orbicularis oculi QDM (mm)	L	0,92/ 0,82	0,79/ 0,77
	R	0,91/ 0,73	0,86/ 0,87
M. masseter QDM (mm)	L	0,95/ 0,89	0,96/ 0,99
	R	0,95/ 0,89	0,95/ 0,95
Median Flächenmessungen Gruppe 1		0,92	0,91
Median Durchmessermessungen Gruppe 1		0,65	0,58
Median Durchmessermessungen Gruppe 2		0,88	0,82

Die Ergebnisse lassen vermuten, dass der Einfluss der Sonografie auf die Variabilität der Werte eher als gering einzuschätzen ist, da sich dieser sonst deutlicher in einer Reduktion der Interobserver-Reliabilität gezeigt hätte. Umgekehrt ist damit aber der

Einfluss der manuellen Segmentierung auf die Interobserver-Reliabilität als entscheidend größer anzusehen. Dass die Reduktion der Reliabilität bei Durchmessermessungen in Gruppe 1 durch den Prozess der manuellen Segmentierung erzeugt wird, sieht sich hier bestätigt.

Die Wichtigkeit von Intra- und Interobserverstudien für bildgebende Verfahren, insbesondere für die Sonografie wird in der Literatur immer wieder betont und trotzdem zu wenig umgesetzt (Cartwright et al. 2013). Dabei benötigt die Quantifizierung nach der Ultraschalluntersuchung, ob direkt am Gerät oder nachträglich an einer externen Work Station, mindestens ebenso viel Aufmerksamkeit wie der Sonografievorgang an sich, um ein zufriedenstellendes reproduzierbares Ergebnis zu erreichen. Möglichst detaillierte Regeln insbesondere zum Anlegen von Längs- und Querdurchmessern anhand von Landmarken oder Muskelachsen können in Zukunft die Reproduzierbarkeit bei der Sonografie von mimischer Muskulatur im B-Bild-Modus weiter verbessern.

5.2 Speckle Tracking des M. orbicularis oculi

5.2.1 Auswahl des Muskels

Der Zugang zu Technik, die für Speckle Tracking geeignet ist, war dieser Arbeitsgruppe nur beschränkt möglich. Geeignete Ultraschallgeräte, welche die in 1.5.3 beschriebene laterale und zeitliche Auflösung erzeugen können, gibt es in der Echokardiografie. Die Trackingsoftware ist dafür allerdings auf Echosonden und die Berechnung der Parameter für Herzmuskulatur ausgelegt. Eine von der Firma GE auf einen Linearschallkopf und Skelettmuskulatur angepasstes Gerät und Software stand bei dem Kooperationspartner am Royal Veterinary College in London zur Verfügung. Prinzipiell gibt es mittlerweile mehrere kommerzielle Lösungen, die aber aufgrund der bisher nur experimentellen Anwendung außerhalb der Herzmuskulatur nicht flächendeckend verfügbar sind. Durch diese Limitierung konnte in diesem Pilotversuch nur ein Muskel an einer geringen Anzahl an Probanden untersucht werden. Bei der Auswahl dieses Gesichtsmuskels unter den übrigen schon durch Sonografie dargestellten spielte die klinische Relevanz eine große Rolle. Als zukünftigen möglichen Anwendungsfall sieht die hiesige Arbeitsgruppe u.a. klinische Studien mit dem Ziel des Vergleichs von verschiedenen regelmäßig eingesetzten chirurgischen und konservativen Therapien, aber auch neuartig experimentellen

Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit Fazialisparese. Für die Lebensqualität dieser Patienten ist eine gute Funktion, aber auch Symmetrie und Synchronität bei Gesichtsbewegungen zur sozialen Interaktion wichtig (Vásquez und Medel 2014, Kim et al. 2013). Da der M. orbicularis oculi der einzige aktive Schließer des Auges und der M. zygomaticus major einer der wichtigsten Muskeln beim Lächeln ist, kamen beide näher in Betracht. Im bisherigen Protokoll ist die Funktion des M. orbicularis oculi derzeit am Schlechtesten abgebildet. Bei Kontraktion kommt es nicht zu einer Verdickung des Muskels, sondern eher zu einer Verschmälerung mit Verlagerung nach medial (Sauer 2015). Die Zunahme des Querdurchmessers des M. orbicularis oculi ist deshalb kein geeignetes Maß für die Quantifizierung von dessen Funktionsfähigkeit. Es bedurfte auch wegen dessen außerordentlicher Wichtigkeit für den Augenschluss und den Erhalt der Sehfähigkeit dringend einer Weiterentwicklung zur quantitativen Messung der Funktion des M. orbicularis oculi. Eine Technik, die dies zu erfüllen vermag, wurde mit dem Speckle Trackings gefunden

5.2.2 Untersuchungsprotokoll

5.2.2.1 Sonografisches Setting

Eine gute Trackingqualität ist abhängig von der Bildqualität. Eine hohe zeitliche Auflösung bei gleichzeitiger hoher räumlicher Auflösung ist wünschenswert, aber aufgrund physikalischer Gegebenheiten immer nur in Abwägung und eingeschränkt realisierbar (Pedrizzetti et al. 2016, Støylen 2019). Die mimische Muskulatur liegt sehr oberflächlich, direkt unterhalb des subkutanen Fettgewebes (Zilles und Tillmann 2010). Deshalb kann zu Gunsten der zeitlichen Auflösung, der Frame Rate, auf eine große Eindringtiefe verzichtet werden. In dieser Studie wurde eine Tiefeneinstellung von 2 cm verwendet. Im Vergleich zum bisherigen Protokoll zur Sonografie der mimischen Muskulatur ist die Tiefe um 1 cm reduziert worden (Sauer 2015, Heinzl 2017). Das war möglich, da in dieser Studie ausschließlich der M. orbicularis oculi sonografiert wurde. Auf tiefer liegende Muskeln wie etwa die Kaumuskulatur oder der M. zygomaticus major musste nicht geachtet werden. Durch diesen anatomischen Vorteil konnte eine Frame Rate von 232 Hz angewendet werden. Dieser Wert liegt um ein Vielfaches höher als die Empfehlungen in der Echokardiografie mit einer Frame Rate von 50-70 Hz. Die Dauer eines spontanen Lidschlages bei wachen aufmerksamen Personen beträgt nur ca. 100 ms (Ingre et al. 2006). Die Erfassung

einer so extrem schnellen Bewegung benötigt eine sehr hohe Frame Rate, die aufgrund der günstigen Anatomie auch zu erreichen ist.

Als Schallkopfposition wurde die gleiche Platzierung wie im Protokoll der statischen und dynamischen Sonografie der mimischen Muskulatur (Sauer 2015) gewählt. Diese stellte sich nach Probieren mehrerer Alternativen hinsichtlich der sonografischen Darstellung des Muskels und der Probandensicherheit und -komfort als bestmögliche Position heraus. Das einfache Auffinden aufgrund der eindeutigen umgebenden Landmarken macht sie ebenfalls zu einer sehr guten Voraussetzung für eine Reliabilitätsüberprüfung. Eine detailliertere Beschreibung zur Auswahl der Sondenplatzierung ist in Kapitel 3.2.2.1 aufgeführt. Von einer Platzierung über der Lidspalte wie bei Balogh et al. (Balogh et al. 1988) wurde zum Schutz des Bulbus und der Retina abgesehen (Sauer 2015). Für eine biomechanische Betrachtung ergeben sich durch die spezielle Anatomie des M. orbicularis oculi allerdings Einschränkungen. Die Fasern des Muskels ziehen kreisförmig um die orbitale Öffnung (Zilles und Tillmann 2010, Marur et al. 2014). Bei Kontraktion verlagern sich Muskelanteile konzentrisch zur Pupille, um wie ein Sphinkter das Auge zu verschließen (Bentsianov und Blitzer 2004). Die Hauptbewegungsrichtung ist also zur Pupille gerichtet und wird durch die Ausrichtung des Schallkopfes in Pupillenebene in großem Maße miterfasst. Die Verformung des Muskels bei Kontraktion ist allerdings komplex, kann nicht mit einem linearen Muskel gleichgesetzt werden und folgt auch nicht der Hauptbewegungsrichtung. Eine Drehung der Position um 90° (zur Pupillenebene) wäre denkbar. Da sich die Muskelfasern bei Kontraktion dann aber aus der Schallebene hinausverlagern würden, bringt diese Möglichkeit für das Speckle Tracking keinen Vorteil.

5.2.2.2 Bewegungsformen und Elektrostimulation

Das Speckle Tracking wird in der Medizin bisher vorrangig bei Fragestellungen der Kardiologie eingesetzt (Geyer et al. 2010). Der Sinusknoten im Herzen gibt feste elektrische Impulse vor, die wiederkehrend zu gleichförmigen Kontraktionen der Herzmuskulatur führen. Für eine Reliabilitätsanalyse werden analog zur Herzmuskulatur wiederholbar gleichförmige Kontraktionsabläufe benötigt. In dieser Studie sollte das Speckle Tracking an verschiedenen starken Kontraktionen erprobt werden. Die Simulation eines unterschiedlich stark beeinträchtigten Muskels erfolgte deshalb künstlich durch Elektrostimulation. Außerdem könnte das Speckle Tracking

zukünftig den Erfolg von Elektrostimulation bei der Rehabilitation von Muskulatur in entsprechenden Studien aufzeigen. Eine Muskelkontraktion lässt sich durch transkutane elektrische Stimulation des innervierenden Nerven (Park 1998) oder durch neuromuskuläre Stimulation der entsprechenden intramuskulären Nervenäste hervorrufen (Hultman et al. 1983, Maffiuletti 2010). Bei letzterer wird die stimulierende Elektrode auf der Haut direkt über den Zielmuskel oder mittels Nadel in den Muskel eingebracht. Beide Varianten sind in Kombination mit einem Ultraschallkopf aufgrund von Platzproblemen nicht durchführbar. Deshalb schien die Stimulation von innervierenden Nervenästen als bessere Alternative. Der M. orbicularis oculi wird in den meisten Fällen durch zwei periphere Äste des N. facialis, dem Ramus temporalis und Ramus zygomaticus innerviert. In der Literatur wird der in Kapitel 3.2.2.2.1 gezeigte Referenzpunkt zum Aufsuchen beider Rami empfohlen (Chatellier et al. 2013, Furnas 1965). Es wurde eine Probestimulation zur Feststellung der Eignung dieser Position zur Elektrostimulation des M. orbicularis oculi an vier gesunden Probanden (Alter: 24-26 Jahre; 3 Männer, 1 Frau) mit den auch im Hauptversuch genutzten Stimulationsparametern durchgeführt. Neben dem Augenschluss wurden zusätzlich der Kieferschluss und die Schmerzintensität protokolliert. Durch die anatomische Nähe des Ortes der Stimulationselektrode zum M. masseter könnte dieser während der Stimulation miterregt werden und eine Kieferbewegung verursachen. Um die Größenordnung dieser Nebenwirkung einschätzen zu können, wurde dieser Parameter bei der Probestimulation mitbeobachtet und protokolliert. So sollte das Untersuchungsprotokoll für die Probanden so angenehm wie möglich gestaltet werden. Die subjektive Schmerzwahrnehmung wurde anhand der numerischen Rating-Skala (NRS) ebenfalls miterfasst. Bei allen Probanden war ein Augenschluss sicher auslösbar. Drei von vier Probanden beschrieben spürbare Kontraktionen des M. masseter. Eine von außen erkennbare Kieferbewegung war hingegen bei keinem Probanden sichtbar. Die Probanden gaben bei einem vollständigen Augenschluss eine Schmerzintensität von 0-1 auf der NRS an. Aufgrund dieser Erkenntnisse konnte die beschriebene Elektrodenplatzierung im Untersuchungsprotokoll verwendet werden.

Bei der Probestimulation stellte sich außerdem heraus, dass bei Erhöhung der Stromstärke die Schwelle zur Generierung einer ersten sichtbaren Muskelkontraktion zwischen den Probanden verschieden war. Beispielsweise benötigte ein Proband zum Erzeugen eines ersten erkennbaren Zuckens des Augenlids eine Stromstärke von 7 mA. Bei einem anderen Probanden löste diese Höhe bereits einen inkompletten

Augenschluss aus. Diese Beobachtung bestätigt die Ergebnisse von Raslan et al. (Raslan et al. 2019). Deshalb wurde für jede Versuchsperson vor Beginn der Messungen individuelle Stromstärkewerte für eine Low-Level, Moderate-Level und High-Level Stimulation ermittelt (Kapitel 4.2.1). Auf eine submaximale Stimulation zum Erreichen aller motorischer Einheiten wurde aufgrund der Schmerzhaftigkeit (Kartush et al. 1985) verzichtet. Zur Stimulation wurde weiterhin eine Frequenz von 60 Hz gewählt. Die Verschmelzungsfrequenz von Einzelkontraktion zu einer tetanischen Kontraktion liegt für Skelettmuskulatur bei über 50 Hz. Mit der künstlichen Erzeugung einer tetanischen Kontraktion kann das Maximum einer bei einer willkürlichen Muskelaktion hervorgerufenen Kraft erreicht werden (Hultman et al. 1983).

Im klinischen Setting könnten später auch physiologische Möglichkeiten zur Erzeugung des Lidschlusses angewendet werden. Das ist interessant, um die Einschränkung von Patienten bei aktiven Willkür-Bewegungen quantifizieren zu können. Aus diesem Grund wurde zur Evaluation des Speckle Trackings an einer vom Probanden/Patienten bewussten und eigenständig erzeugten Alternative zur Elektrostimulation die willkürliche Kontraktion in zwei Stufen, beim Blinzeln und der maximal willkürlichen Kontraktion, in das Untersuchungsprotokoll mit aufgenommen. Als Alternativen sind die Beobachtung des spontanen Lidschlages beispielsweise beim Lesen eines literarisch leichten Textes oder das Auslösen des Lidschlussreflexes z.B. mittels Lichtsignals oder Berührung denkbar (Ponder und Kennedy 1927). Eine willkürliche Kontraktion ist im klinischen Alltag am schnellsten und ohne Hilfsmittel umsetzbar, weshalb hier zuerst diese Variante überprüft werden sollte.

5.2.3 Auswertung

Während der Vorversuche wurde festgestellt, dass bei der Anwendung von Elektrostimulation die Versuchsperson einige wenige Sekunden zur Adaptation an diese extern erzeugten Kontraktionen benötigt. Der Proband muss sich auf die passive Bewegung einstellen, sich entspannen, nicht reflexiv gegen die externe Kraft arbeiten und möglichst nicht spontan dazwischen blinzeln. Eine ausführliche Instruktion vor Beginn der Ultraschalluntersuchung war zur Vermeidung von eben besprochenen Störfaktoren hilfreich und wichtig. Weiterhin war beim verwendeten Elektrostimulationsgerät Microstim (Krauth+Timmermann, Hamburg, Deutschland) zum Erreichen der gewünschten Stromstärke ein mehrfacher Tastendruck nötig. Die erste erzeugte Kontraktion wurde deshalb eventuell noch mit einem geringeren Wert

getriggert. Aus diesen beiden Gründen wurden zur weiteren Datenerhebung die drei letzaufgenommenen vollständigen Kontraktionen ausgewählt. Dabei ist allerdings zu beachten, dass aufgrund des hohen Anteils an Typ II-Fasern die Aktivität des *M. orbicularis oculi* sehr schnell ermüdet (Porter et al. 1989, McLoon und Wirtschafter 1991, Goodmurphy und Ovalle 1999, Hwang et al. 2011). Die Aufnahmezeit einer Videosequenz war deshalb auf fünf Sekunden begrenzt. Eine anschließende mindestens zwei Minuten lange Erholungszeit zwischen den Aufnahmen wurde gewährt. Jede der drei ausgewählten Kontraktionen pro Videosequenz wurde einzeln mit dem Trackingalgorithmus quantifiziert. Prinzipiell ist eine Bearbeitung von mehreren Kontraktionen hintereinander in einem Analyseprozess bei der verwendeten Herstellersoftware Echopac (Version 112, General Electric, Little Chalfont, Großbritannien) durchaus möglich. Die Betrachtung eines längeren Zeitraumes erhöht allerdings das Risiko für eine reduzierte Trackingqualität. Bei der Verfolgung der automatisch gewählten Speckle-Regionen innerhalb der ROI kommt es von Bild zu Bild zu einer kleinen Veränderung des Speckle-Musters, entweder durch die Interferenz der Schallwellen an sich oder durch externe Faktoren wie geringes Schallkopfslding oder Winkelverschiebungen (Støylen 2018). Diese Veränderungen nehmen über die Zeit natürlich zu. Ein möglichst kurzer Zeitraum sollte also die Qualität der Messwerte erhöhen. Andererseits muss bei jedem neuen Analyseprozess die ROI erneut manuell festgelegt werden. Dieser Schritt ist der einzig händische und damit subjektive in der Auswertung und hat damit ein hohes Potenzial, Einfluss auf die Reproduzierbarkeit zu nehmen. Ein Abwägen zwischen der Störquelle ROI-Anlage und einer verringerter Trackingqualität muss deshalb stattfinden. Die Frage, ob eine kontinuierlichere Analyse der Kontraktionen mit geringerer Zahl der manuellen ROI-Anlage zu einem besseren oder schlechteren Reliabilitätsergebnis führt, sollte Ziel weiterer Untersuchungen sein. Mit dem Wissen über diese Problematik wurde bei Festlegung der ROI auf ein möglichst standardisiertes Vorgehen geachtet (Kapitel 3.2.3.2). In der Literatur ist die Position der ROI entweder gar nicht beschrieben (van der Werff et al. 2014, Westad et al. 2010) oder es wurde eine ähnliche an anatomischen Landmarken orientierte Vorgehensweise (Peolsson et al. 2014) gewählt. Da sich allerdings die Schädelgröße und damit vermutlich auch die Ausdehnung des *M. orbicularis oculi* zwischen Individuen unterscheiden, ist eine personalisierte relative Abmessung zu überlegen.

Nach Ausgabe der Messwerte wurde jeweils das Maximum eines jeden Parameters innerhalb eines Kontraktionszyklus erhoben. Ein manuelles Ablesen der ausgegebenen Kurven wäre sehr aufwendig und fehleranfällig. Es wurde daher ein Computerprogramm erstellt, das den jeweiligen maximalen Wert automatisch ausgibt und eine Baseline-Korrektur vornimmt (Kapitel 3.2.3.4). Als Programmiersprache wurde Python gewählt, da diese relativ leicht zu erlernen und weit verbreitet ist.

Die Interpretation der erreichten Parametermaxima während einer Kontraktion hat bereits eine hohe Aussagekraft über die Funktion der Muskulatur und wird in der Echokardiografie (Choi et al. 2009, Geyer et al. 2010) und auch beim Einsatz an Skelettmuskulatur (Peolsson et al. 2014) nicht ausschließlich, aber doch hauptsächlich verwendet. Das Potenzial des Speckle Trackings ist damit allerdings noch nicht ausgeschöpft. Bei der Analyse der Videosequenzen entsteht für jede einzelne Kontraktion eine Vielzahl von Informationen. Zu jedem Zeitpunkt können alle acht Parameter an verschiedensten Lokalisationen innerhalb der ROI abgeschätzt werden. Das verwendete Ultraschallgerät verfügt außerdem über einen EMG-Anschluss und die Software Echopac (General Electric, Little Chalfont, Großbritannien) kann die Parameter in Bezug zur Zeit (Frameanzahl), sowie zur Höhe des EMGs ausgeben. Die Änderung jedes Parameters über die verschiedenen Phasen des Kontraktionszyklus kann so betrachtet und dieser damit noch weiter charakterisiert werden. Durch das abgeleitete EMG kann zusätzlich leicht die Latenz zwischen Impuls und Muskelantwort gemessen werden. Es ist denkbar, dass geschädigte, partiell oder vollständig reinnervierte Muskulatur einen anderen Kontraktionsablauf zeigt als gesunde. Auch könnte der maximale Wert zwar erreicht werden, dies aber verspätet oder mit einem veränderten Bewegungsablauf passieren. Das Speckle Tracking kann eine neue Methode darstellen, um Veränderungen dieser Art zukünftig sichtbar zu machen und wertvolle Informationen für Arzt und Patient liefern. So ist beispielsweise ein verzögerter Lidschlag nicht nur problematisch aufgrund der geringeren Schutzfunktion, sondern auch sozial irritierend, da Menschen synchrone Gesichtsbewegungen erwarten.

5.2.4 Werteverteilung

Die Teilnehmerzahl dieses Pilotversuchs ist zu klein, um sinnvolle Berechnungen hinsichtlich Alters- und Geschlechtsunterschiede zu unternehmen oder gar Normwerte zu definieren. Ein orientierender Blick auf die Verteilung der absoluten Messwerte ist vor der Reliabilitätsuntersuchung trotzdem interessant. Es wurde außerdem mit einem Regressionsmodell und anschließender post-hoc-Analyse überprüft, ob die Wertegruppen sich signifikant voneinander unterscheiden. Aufgrund von multiplem Testen wurden die p-Werte mittels Bonferroni-Korrektur angepasst.

Die Werte der Bewegungsparameter waren über alle Bewegungsformen bei Verfolgung in longitudinaler Richtung absolut gesehen größer als in transversaler Richtung. Bei den Verformungsparametern konnte diese klare Trennung nicht getroffen werden. Eine Erklärung dafür kann im anatomischen Verlauf des Muskels gefunden werden. Wie in Kapitel 5.2.2.1 erklärt, ist die Ultraschallsonde in der Hauptbewegungsrichtung des Muskels ausgerichtet. Da die ROI parallel zur Hautoberfläche liegt, wird also mittels longitudinalen Tracking der Großteil der Muskelbewegung abgebildet. Die Bewegungsparameter in longitudinaler Richtung sind deshalb wie erwartet größer als in transversaler. Die Kontraktion und Verformung des M. orbicularis oculi ist als Ringmuskel allerdings komplexer und nicht linear in einer Richtung. Zur vollständigen Beschreibung im dreidimensionalen Raum müssten theoretisch sowieso alle 3 normal und 6 shear Strain Komponenten angegeben werden, was mit dem zweidimensionalen Speckle Tracking nicht möglich ist. Es ist allerdings davon auszugehen, dass die Verfolgung in longitudinaler und in transversaler Richtung jeweils nur einen kleineren Teil der Deformation darstellen können. Zusätzlich strahlen die Muskelfasern medial der verwendeten Schallkopfposition in das Lig. palpebrale laterale ein, was einer Muskelsehne gleichkommt. Das Lig. palpebrale laterale geht in die Raphe palpebrale laterale über, welche sich im sonografierten Muskelanteil befindet (Zilles und Tillmann 2010). Dass deshalb generell nur eine geringere Verformung messbar ist als in anderen Teilen des Muskels ist zu vermuten, kann aber in dieser Studie mit nur einer Schallkopflokalisation nicht überprüft werden.

Bei Betrachtung der elektrostimulierten Bewegungsgruppen zeigten sich bei nahezu allen Parametern mit steigender Stimulationsstärke auch höhere Messwerte. Für den Parameter longitudinales Displacement beispielsweise lagen die Mediane bei 0,26 mm

für Low-Level-Stimulation, bei 1,81 mm bei Moderate-Level-Stimulation und 3,71 mm für High-Level-Stimulation. Auch für willkürliche Kontraktionen ergaben sich durchweg größere Werte für die maximal willkürliche Kontraktion als für das Blinzeln. Bei den paarweisen Vergleichen zeigten sich meist die „stärkeren“ Bewegungsformen, High-Level-Stimulation und maximal willkürliche Kontraktion, von den „schwächeren“ Kontraktionen als signifikant unterschiedlich voneinander. Bei wenigen Parametern wie der longitudinalen Strain fanden sich gar keine signifikanten Mittelwertsunterschiede oder bei einem Parameter wie der transversalen Velocity war aufgrund von einem breiten Interquartilbereich und Ausreißern eine Subgruppe im Mittel von allen anderen Subgruppen signifikant verschieden. Diese Effekte lassen sich auf eine jeweilige niedrige Reproduzierbarkeit zurückführen. Die Bewertung der Breite der Interquartil-Abstände und Ausreißer bei einzelnen Parametern und Bewegungsformen erfolgt besser mit Maßzahlen der Reliabilität im nächsten Kapitel. Eine Überlegung sollte hier trotzdem aufgegriffen werden. Neben der Variabilität, die auf den Messfehler zurückzuführen ist, könnten auch Geschlechts- und Altersunterschiede zu einer breiteren Werteverteilung führen. Sforza et al. beschrieben beispielsweise, dass die Geschwindigkeit des Lidschlages von Alter und Geschlecht abhängig ist (Sforza et al. 2008). Bei der Messung eines spontanen Augenschlusses (nicht in dieser Studie untersucht) müsste außerdem das Aufmerksamkeitslevel der Probanden miterfasst werden, da sich mit zunehmender Müdigkeit die Kinematik des Lidschlages verändert (Ponder und Kennedy 1927).

Die Technik des Speckle Trackings wurde in der Echokardiografie hinreichend (Amundsen et al. 2006, Cho et al. 2006, Korinek et al. 2005) und auch an Skelettmuskulatur an einzelnen Muskeln erfolgreich validiert (Lopata et al. 2010). Es ist also schon erfolgreich gezeigt worden, dass mit dem Speckle Tracking ein Abschätzen von Parametern der Muskelkontraktion prinzipiell möglich ist. Dass die Parameter mit steigender Stimulationsstärke auch größer werden, ist ein vielversprechendes Zeichen für eine ebenfalls valide Anwendbarkeit des Speckle Trackings am M. orbicularis oculi. Eine eingehendere Überprüfung sollte in Folgestudien stattfinden.

5.2.5 Reliabilität

Neben der Abhängigkeit von der Bildqualität ist der Mangel an Reproduzierbarkeit eine der größten Schwächen des Speckle Trackings. Vor jeder Studie sollte deshalb ein Reliabilitätstest durchgeführt werden, um die Verlässlichkeit der Messwerte zu sichern (Biswas et al. 2013). Aus diesem Grund wurde der Schwerpunkt dieser Pilotstudie auf die Berechnung einer Test/Re-Test-Reliabilität gesetzt. Diese wurde für verschiedene Subgruppen mittels Intraklassenkorrelation abgeschätzt. Bei der Interpretation ist u. a. folgender Punkt wichtig: Ein berechneter ICC bezieht sich immer auf die Population der zugrundeliegenden Daten. Eine kleine Stichprobe wird bei gleich hoher Variabilität zwischen den Werten geringere ICCs erzeugen als eine größere. Gleiches gilt für die Variabilität der Werte zwischen den Testindividuen. Eine Festlegung von Intervallen an ICC-Koeffizienten zwischen denen eine Methode als ausreichend oder gut reliabel zu werten ist, kann also studienübergreifend nicht erfolgen, sondern muss in Bezug auf die jeweiligen Studienpopulationen geschehen (Weir 2005). Der ICC ist damit ein relatives Maß für die Reliabilität. Ein absolutes Maß wurde in dieser Studie durch das zusätzliche Abschätzen des absoluten Messfehlers (SEM engl. standard error of measurement) erzielt.

5.2.5.1 Reliabilität bei elektrostimulierten Bewegungen

Bei der Betrachtung der Daten aus elektrostimulierten Bewegungen hat die vom Probanden ausgehende Varianz der Werte wie sie bei willkürlichen Aktionen entsteht, keinen Einfluss auf die Reliabilität. Ein so errechneter ICC gibt also die Reliabilität der Messmethode des Speckle Trackings an sich am ehesten wahrheitsgemäß wieder.

Für Displacement und Velocity ergaben sich mit ICC-Koeffizienten von 0,88 und 0,86 in longitudinaler Richtung sehr gut und mit 0,65 und 0,63 in transversaler Richtung mäßig gut reliable Werte. Der absolute Messfehler ist mit $\leq 0,48$ mm bei Displacement-Messungen und mit $\leq 0,36$ cm/s bei Velocity-Messungen erfreulich gering. Wenn Bedacht wird, dass der Schallkopf während der Untersuchung mit der Hand gehalten wurde, sind diese Ergebnisse überraschend positiv. Die Bewegungsparameter können also vor allem in longitudinaler Richtung als verlässliche Maßzahlen angesehen werden und sind auch trotz geringer Teilnehmerzahl mit Daten aus der Literatur auf gleichem Niveau. In einer Studie an Achillessehnen von 10 gesunden Testpersonen erreichten Bogaerts et al. für die Test/Re-Test-Reliabilität seiner Displacement-

Messungen einen ICC-Koeffizienten von 0,86 und einen SEM von 0,35 mm (Bogaerts et al. 2017).

Die Verfolgung der Bewegung in longitudinaler Richtung scheint zumindest bei den Bewegungsparametern reliabler als in transversaler Richtung. Eine Erklärung für dieses Phänomen ist schwer zu eruieren. Eine Expertengruppe um Voigt aus der Echokardiografie wies darauf hin, dass die Trackingqualität im Allgemeinen entlang der Schallwellenausbreitung besser sei als kreuzweise zu dieser (Voigt et al. 2014). Longitudinales und transversales Tracking bezieht sich allerdings auf die definierte ROI und wird nicht in Bezug auf den Schallkopf angelegt. Da der M. orbicularis oculi nahezu parallel zur Hautoberfläche und damit auch zur aufgelegten Ultraschallsonde verläuft, entspricht die transversale Verfolgung einem Trackings entlang der Schallwellenausbreitung und das longitudinale orthogonal zu dieser. Die These von Voigt et al. kann demnach nicht bestätigt und eine Begründung nicht in der Trackingqualität gefunden werden. Einzuwenden ist hier, dass in der Echokardiografie Sektorschallköpfe verwendet werden und damit dort beschriebene Richtungseffekte nicht unbedingt gleichermaßen bei der Nutzung von Linearschallköpfen gelten. Die Klärung dieses Phänomens bedarf also weiterer Untersuchung, auch ob es bei höherer Teilnehmerzahl weiterhin auftritt.

Die Verformungsparameter Strain und Strain Rate erzielten weniger reliable Werte als die Bewegungsparameter. Die ICC-Koeffizienten lagen für das Verfolgen in longitudinaler Richtung bei 0,29 bzw. 0,52, sowie beim transversalen Tracking bei 0,51 bzw. 0,35. Mit diesen Ergebnissen können die Verformungsparameter nicht bedenkenlos für die Verwendung in weiteren Projekten empfohlen werden. Eine weitere Evaluation z.B. mit einer größeren Probandenzahl sollte erfolgen. Gründe für die eher niedrige Reliabilität können neben der geringen Zahl an Versuchspersonen in der starken Anfälligkeit der Strain und daraus errechneten Strain Rate bei Schallkopf-Verschiebe-Effekten („Sliding“) zu suchen sein. Der Schallkopf wurde in dieser Studie wie oben schon erwähnt mit der Hand bei sitzendem Probanden gehalten. Eine Verbesserung dessen könnte bei einer liegenden Versuchsperson erreicht werden. Die Verwendung eines Stativs (Gronlund et al. 2013) oder Wasserballons als Vorlaufstrecke und mechanische Entkopplung (Lopata et al. 2010) ist außerdem zu überlegen.

Die Probandenzahl ist für diese Art der Reliabilitätsberechnung sehr gering. Alle getroffenen Aussagen sind nur eingeschränkt auf zukünftige Projekte zu übertragen. Es ist allerdings anzunehmen, dass sich die errechneten Maßzahlen bei einer größeren Fallzahl nach oben verschieben werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Bewegungsparameter vor allem in longitudinaler Richtung gut reproduzierbare Messwerte liefern. Sie stellen damit für weitere Studien eine vielversprechende neue Möglichkeit zur Quantifizierung von Bewegungen im Gesicht dar. Der Lidschlag wird durch passive Kräfte des Binde- und Halteapparates, die Relaxation des M. levator palpebrae superioris und die aktive Kontraktion des M. orbicularis ausgeführt (Helmchen und Rambold 2007). Letzterer ist dabei wahrscheinlich für die Vollführung eines vollständigen und ausreichend schnellen Augenschlusses verantwortlich, bevor die Aktivität des M. levator palpebrae superioris wieder beginnt. Deshalb könnte besonders die Velocity in Zukunft interessant werden. Die Reliabilität der Verfolgungsparameter sollte in einer weiteren Studie mit größerer Probandenzahl und verbessertem Versuchsaufbau erneut evaluiert werden. Andere wichtige mimische Muskeln wie z.B. der M. zygomaticus major sind in ihrem Kontraktionsverhalten weniger komplex und im mechanischen Modell eher mit linearen Muskeln zu vergleichen. Es ist anzunehmen, dass damit das zweidimensionale Speckle Tracking auf diese noch besser anzuwenden ist.

5.2.5.2 Reliabilität bei verschieden stark elektrostimulierten Bewegungen

Die Steigerung der Stromstärke in drei Stufen wurde in das Messprotokoll mit aufgenommen, um die Reliabilität bei verschieden starken Bewegungen zu überprüfen. Beispielsweise ist im Hinblick auf das frühe Erkennen einer beginnenden Reinnervation bei Patienten mit peripherer Fazialisparese interessant, ob auch eine geringe Kontraktionsstärke des Muskels mit den Parametern erfassbar ist. Die drei Stufen wurden dabei nicht mit Hilfe von Stromstärkewerten, sondern am erzeugten sichtbaren Effekt des Augenschlusses definiert (Kapitel 3.2.2.3). Bei den Bewegungsparametern zeigte die Berechnung nach der Teilung in Subgruppen nahezu in allen eine gute bis sehr gute Reliabilität. Im detaillierteren Blick auf die Low-Level-Stimulation ergaben sich mit ICC-Koeffizienten von 0,71 bis 0,96 gut bis sehr gut reliable Werte ($SEM \leq 0,14\text{mm}$ bzw. $\leq 0,22\text{ cm/s}$). Im Vergleich mit Kapitel 5.2.5.1 sind kleine Bewegungen mit den Bewegungsparametern mindestens ebenso gut erfassbar wie größere Bewegungen. Eine Anwendung des Speckle Trackings auf

eingeschränkte, weniger kontraktile Muskeln ist somit sehr wahrscheinlich gut möglich. Möglicherweise kann so eine zurückkehrende Reinnervation schon erkennbar sein, bevor diese von außen z.B. mittels FGS oder anderer optischer Verfahren sichtbar wird. Ob es auch die unangenehme Untersuchung des Nadel-EMGs ersetzen könnte, ist fraglich und bleibt abzuwarten. Wenn sich der Einsatz des Speckle Trackings bei Patienten mit Fazialisparese als erfolgreich herausstellt, könnte allerdings z.B. bei Kindern als schmerzlose Alternative zum Nadel-EMG darauf zurückgegriffen werden.

Im Datensatz der Moderate-Level-Stimulation zeigten sich für die Parameter transversales Displacement und transversale Velocity unerwarteterweise niedrigere ICC-Koeffizienten mit 0,47 und 0,41. Mittelstarke Bewegungen müssten eigentlich problemlos erfasst werden. Aufgrund der sehr guten Reliabilität bei geringen und starken Bewegungen lässt eine einzelne Abweichung in dieser Subgruppe den Verdacht auf einen einzelnen starken Ausreißer zu. Dieser hat bei der geringen Probandenzahl einen großen Einfluss auf das Endergebnis. Da die Velocity aus dem Displacement errechnet wird, wären beide Parameter durch einen Ausreißer betroffen.

Die Betrachtung der Verformungsparameter (Strain und Strain Rate) in Subgruppen ergibt für Low- und Moderate-Level-Stimulation mäßig bis sehr gute Reliabilitäten mit ICC-Koeffizienten zwischen 0,57 und 0,9. Interessanterweise ist die Reliabilität bei großen Bewegungen mit ICC-Koeffizienten zwischen 0,15 und 0,56 über beide Parameter und Richtungen geringer. Bei großen Bewegungen ist denkbar, dass sich die getrackten Regionen aus dem Schallfeld hinausverschieben und so die Verfolgung schwieriger wird. Besonders die Strain (und daraus errechnete Strain Rate), welche aus der Veränderung von verschiedenen Trackingregionen zueinander abgeschätzt wird (Pislaru et al. 2002), ist für dieses Phänomen anfällig. Ein weiteres Verschieben der Schallkopfposition zur Pupille und damit über die Lidspalte wäre allerdings für den Probanden bzw. Patienten äußerst unangenehm. Außerdem ist so nicht mehr zu gewährleisten, dass die Retina sich außerhalb der Schallebene befindet. Naturgemäß verschiebt sich bei großen Kontraktionen die Hautoberfläche ebenfalls sehr stark. Das macht es für den Untersucher schwierig, die gleiche Schallkopfposition zu halten und führt zum besprochenen Schallkopf-„Sliding“. Zukünftig sollte also vor allem beim Festlegen der ROI noch mehr auf die medialen Regionen geachtet und sichergestellt werden, dass diese sich nicht aus dem Schallfeld hinausbewegen. Damit geht einher, dass zumindest bei großen Bewegungen eine Schätzung der Verformung bei

Lidspalte-nahen, sehr medialen Anteilen des Muskels wahrscheinlich nicht möglich ist. Dies ist als eine Limitierung des Speckle Trackings am M. orbicularis oculi zu sehen.

5.2.5.3 Reliabilität bei willkürlichen Bewegungen

Um auch eine im klinischen Alltag einsetzbare Bewegungsform zur Quantifizierung von vom Probanden/Patienten eigenständig erzeugten Bewegungen hinsichtlich seiner Reliabilität zu überprüfen, wurden willkürlich hervorgerufene Kontraktionen in das Untersuchungsprotokoll mit aufgenommen. Es wurden zwei verschiedene Arten des willkürlichen Augenschlusses, Blinzeln und maximal willkürliche Kontraktion, eingeschlossen. Die Intraklassenkorrelation wurde für beide Formen einzeln und über den gesamten Datensatz an willkürlich hervorgerufenen Kontraktionen berechnet. Insgesamt ergaben sich geringere Reliabilitäten als bei den elektrostimulierten Bewegungen. Berechnet über alle Parameter betrug der Median der ICC-Koeffizienten der elektrostimulierten 0,58 und der willkürlichen Bewegungen 0,27. Nach der Aufspaltung des Datensatzes in Subgruppen lagen die ICC-Koeffizienten für Blinzeln zwischen 0,38 und 0,77 (Median: 0,61) und für maximal willkürliche Kontraktion zwischen 0,04 und 0,65 (Median: 0,41). Die Aktion Blinzeln scheint also reliabler zu sein als maximales Zusammenkneifen der Augen. Ein möglicher Grund dafür könnte in der Variabilität der Ausführung vom Probanden zu finden sein. Es ist leichter, die simple Bewegung des Blinzeln mehrmals hintereinander auszuführen, als immer wieder mit der gleichen (maximalen) Kraft die Augen zusammenzukneifen. Andererseits wird bei der maximal willkürlichen Kontraktion natürlich auch eine größere Bewegung des Muskels, aber auch der Hautoberfläche erzeugt. Dabei kommen wieder die in Kapitel 5.2.5.2 beschriebenen Störquellen, Schallkopf-„Sliding“ und das Herausbewegen der ROI aus der Schallebene als mögliche zusätzliche Einflussfaktoren zum Tragen.

Wie bei den elektrostimulierten Daten zeigten bei Betrachtung der einzelnen Parameter das Displacement und die Velocity mit ICC-Koeffizienten von 0,31 bis 0,59 (Median: 0,51) eine höhere Reliabilität als Strain und Strain Rate mit ICC-Koeffizienten zwischen 0,13 und 0,21 (Median: 0,17). Einzeln gesehen ergab sich eine gute Reliabilität für den Parameter Displacement in longitudinaler (ICC= 0,7; SEM: 0,17 mm) als auch in transversaler Richtung (ICC= 0,77; SEM: 0,3 mm) und für die transversale Strain Rate bei der Aktion Blinzeln (ICC= 0,72; SEM: 0,8 /s).

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Reliabilität bei willkürlich hervorgerufenen Kontraktionen eher gering ausfällt. In der Echokardiografie stellt sich das Problem der willkürlich erzeugten zusätzlichen Variabilität der Werte nicht. Bei Skelettmuskulatur wurde das Speckle Tracking trotzdem schon erfolgreich an einzelnen Muskeln zur Quantifizierung von Willkürbewegungen eingesetzt (Peolsson et al. 2010, Peolsson et al. 2014). Deshalb und weil einige Parameter schon bei dieser kleinen Probandenanzahl ausreichend reliable Daten lieferten, ist eine Anwendung ohne künstlichen Trigger generell vielversprechend. Im Sonderfall der mimischen Muskulatur ist die Verwendung von Winkelmaßen und Gewichten wie bei Peolsson et al. (Peolsson et al. 2014) zur Standardisierung nicht möglich. Denkbar ist die Verwendung von Biofeedback in Form von Oberflächen-EMG-Elektroden. Eine einfache Form des Biofeedbacks wurde durch den Einsatz eines Spiegels schon in dieser Studie genutzt. Weiterhin aussichtsvoll könnte das Aufnehmen von spontanem Blinzeln oder das Erzeugen des Augenschlusses über den Reflexbogen sein. (Kapitel 5.2.2.2) Diese Möglichkeiten sind aber natürlich ausschließlich auf die Betrachtung des M. orbicularis oculi begrenzt und können nicht in einem Protokoll für andere mimische Muskeln Anwendung finden.

Der Vergleich mit dem Protokoll zur statischen und dynamischen Sonografie der mimischen Muskulatur nach Sauer (Sauer 2015) kann aufgrund der verschiedenen großen Studienpopulationen und unterschiedlichen Bedingungen nur eingeschränkt erfolgen. Es fällt allerdings auf, dass bei Gegenüberstellung von beiden Test/Re-Test (oder Intraobserver-)Reliabilitäten in Bezug auf willkürliche Kontraktionen die ICC-Koeffizienten beim Speckle-Tracking geringer ausfallen. Es ist nicht anzunehmen, dass die Probanden den Lidschlag plötzlich weniger reliabel ausführen konnten. Statistisch gesehen fällt allerdings eine Abweichung bei kleiner Probandenanzahl mehr ins Gewicht (Weir 2005). Es ist vor allen davon auszugehen, dass Veränderungen im Kontraktionsablauf durch die Methode des Speckle Trackings besser erfasst werden können und es so bei Willkürbewegungen zu einer größeren Variabilität kommt. Bei Vergleich mit den ICC-Koeffizienten aus dem Datensatz der elektrostimulierten Bewegungen befinden sich beide Quantifizierungstechniken auf ähnlichem Niveau, zumindest was die Bewegungsparameter longitudinales Displacement und Velocity betrifft.

5.2.6 Einfluss der Messlokalisation

In seiner elektrophysiologischen Studie stellte Gordon die These auf, dass zur Ausführung verschiedener Bewegungen unterschiedliche Anteile des M. orbicularis oculi willkürlich angesteuert werden (Gordon 1951). Auch in anatomischen Übersichten wird beschrieben, dass beim Blinzeln vor allem die Pars palpebralis kontrahiert. Die Pars orbitalis wird bei größeren Bewegungen wie etwa dem maximalen Verschluss der Lidspalte beim Zwinkern zusätzlich rekrutiert (Marur et al. 2014, Zilles und Tillmann 2010). Um diese Ansicht zu überprüfen und um festzustellen, ob damit die Messlokalisation innerhalb des Muskels eine entscheidende Auswirkung auf die erhobenen Werte hat, wurden alle Parameter an drei verschiedenen Stellen im Muskel bestimmt. In der statistischen-Regressionsanalyse mit anschließendem paarweisen Vergleich der verschiedenen Subgruppen wurden schlussendlich nur die Parameter betrachtet, die vorher als dafür ausreichend reliabel ($ICC > 0,7$) eingeschätzt wurden (Displacement und Velocity in longitudinaler Richtung). Aus einem signifikanten Unterschied, der fraglich aufgrund von Messungenauigkeit entstanden sein könnte, kann keine verlässliche Aussage abgeleitet werden.

Bei beiden Parametern ergab sich nur in der Subgruppe willkürliches Blinzeln ein signifikanter Unterschied zwischen den Messlokalisationen medial und Mitte, sowie medial und lateral. Die Mittelwertunterschiede betrugen für das longitudinale Displacement zwischen medial und Mitte 0,4 mm, sowie zwischen medial und lateral 0,66 mm. Das heißt, dass das longitudinale Displacement im Mittel beim willkürlichen Blinzeln im medialen, lidspaltennahen Anteil um 0,4 bzw. 0,66 mm größer ist, als in den übrigen Abschnitten. Der Mittelwertunterschied zwischen Mitte und lateral ergab mit einem p-Wert von 0,23 keine Signifikanz. In longitudinaler Richtung war die Muskelbewegung beim willkürlichen Blinzeln im Mittel medial um 0,9 bzw. 1,51 cm/s schneller als in mittleren bzw. lateralen Abschnitten.

Diese Ergebnisse lassen den Rückschluss zu, dass sich die medialen Anteile beim Blinzeln mehr und schneller bewegen. Damit lässt sich die Aussage von Gordon sowie Marur et al. bestätigen, dass beim Blinzeln vor allem die lidnäheren Anteile des Muskels in die Bewegungsausführung involviert sind (Gordon 1951, Marur et al. 2014). Der Übergang zwischen Pars palpebralis und Pars orbitalis ist fließend. Trotzdem ist davon auszugehen, dass die hier betrachtete mediale Trackingregion der ROI im Bereich der Pars orbitalis liegt (Kapitel 3.2.3.2). Eine Aussage über die Deformation

des Muskels kann außerdem nicht getroffen werden, da sich kein Verformungsparameter als reliabel genug für eine Analyse zeigte. Es ist also nicht vollständig auszuschließen, dass sich der Muskel im vermessenen Bereich nur mitbewegt und nicht selbstständig kontrahiert.

In der Subgruppe maximal willkürliche Kontraktion konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Messlokalisationen gefunden werden. Das kann einerseits heißen, dass sich bei einer so großen Kontraktion wie dem willkürlichen Zwinkern alle Messregionen gleichermaßen stark bewegen. Das würde die allgemeine Ansicht zur Rekrutierung der äußeren Anteile bei großen Bewegungen stützen (Marur et al. 2014, Zilles und Tillmann 2010). Andererseits ist diese Subgruppe auch die einzige bei den betrachteten Parametern, dessen Messwerte für sich mit ICC von 0,57 und 0,29 als nicht ausreichend reliabel sind. So ist diese Beobachtung nur mit Vorsicht aussagekräftig.

Die elektrostimulierten Bewegungen zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Messlokalisation. Da die nervale Triggerung dieser Kontraktionen ungezielt motorischen Einheiten aktiviert, war die Erkennung eines Musters auch nicht zu erwarten.

Im Großen und Ganzen lässt sich sagen, dass die Technik des Speckle Trackings Muskelbewegung innerhalb verschiedener Regionen miteinander vergleichen kann. Besonders zum Abschätzen von willkürlich erzeugten Bewegungen muss die Lokalisation der ROI beachtet werden, da sie Einfluss auf die Höhe der Messergebnisse haben kann. Dieser Fakt muss bei zukünftiger Verwendung des Speckle Trackings, aber auch anderer Messverfahren zur Bestimmung von Parametern der Muskelbewegung des M. orbicularis oculi bedacht werden. Die Betrachtung von unterschiedlichen Lokalisationen im Muskel könnte auch für spätere Studien an Patienten mit fazialer muskulärer Dysfunktion z.B. bei Fazialisparese wichtig und interessant werden. Bei zunehmender Reinnervation mit oder ohne Defektheilung ist denkbar, dass vom Gehirn andere Bereiche des Muskels rekrutiert werden, um schwächere zu kompensieren. Eine Mittelung über die verschiedenen Regionen könnte einen solchen eigentlich sehr interessanten Effekt verschleiern. Eine getrennte Messung in unterschiedlichen Abschnitten des Muskels kann so zu wertvollen neuen Erkenntnissen führen.

6 Schlussfolgerungen

Die Sonografie ist als einfach verfügbares, reliables, nebenwirkungsarmes, kostengünstiges und vom Patienten gut toleriertes Untersuchungsverfahren in den letzten Jahren zur Anwendung an Gesichtsmuskulatur etabliert worden. Reliabilitätsuntersuchungen sind bei bildgebenden Verfahren, insbesondere jedoch beim stark untersucherabhängigen Ultraschall von großer Wichtigkeit. Die Reevaluierung des Protokolls zur statischen und dynamischen Sonografie der mimischen Muskulatur erbrachte hinsichtlich Intra- und Interobserver-Reliabilität, sowie Interrater-Reliabilität sehr gute Ergebnisse. Zum Erzeugen von reproduzierbaren Messwerten ist u.a. ein sehr gut geschulter Untersucher notwendig. Die im Rahmen dieser Arbeit evaluierte Anleitung kann zum Erlernen der nötigen Fähigkeiten ohne Einschränkungen für Kliniker und Wissenschaftler empfohlen werden. Der Einsatz des Protokolls kann auch flexibel und mobil am Patientenbett stattfinden. Zu einer weiteren Verbesserung der Reliabilität können detaillierte Regeln und Beschreibungen zur Anlage der Region of Interest, sowie der Querdurchmesser beitragen.

Zum Überwinden der methodischen Nachteile einer Quantifizierung der Muskelkontraktion über einen Vergleich von statischen Größen konnte die echokardiografische Technik des sonografischen zweidimensionalen Speckle Trackings vorgestellt werden. Diese wurde in dieser Arbeit zum ersten Mal erfolgreich am M. orbicularis oculi als Vertreter der mimischen Muskulatur angewendet. Die Ergebnisse sind vielversprechend. Mit den Parametern Displacement und Velocity wurden trotz geringer Probandenzahl zwei neue wertvolle reliable Größen zur sonografischen Quantifizierung von Muskelbewegungen des M. orbicularis oculi gefunden. Auch kleine Bewegungen wie ein gerade sichtbares Zucken der Augenlider können mit diesen Parametern verlässlich erfasst werden. Das ist ein aussichtsreiches Zeichen für einen erfolgreichen Einsatz der Technik an geschädigter Muskulatur. Die Reliabilität der Verformungsparameter und bei willkürlicher Aktivität bedarf einer erneuten Überprüfung in einer weiteren Studie mit höherer Teilnehmerzahl und verbesserten Untersuchungsbedingungen. Bei der Betrachtung von Willkür-Bewegung muss wie die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen auf die exakte Messlokalisation im Muskel geachtet werden, da diese einen signifikanten Einfluss auf die Höhe der erhobenen Werte hat. Mit seiner Anatomie und dem komplexen Kontraktionsablauf ist

Schlussfolgerungen

der M. orbicularis oculi für das zweidimensionale Speckle Tracking ein eher herausfordernder Anwendungsfall. Andere Vertreter der Gesichtsmuskulatur wie z.B. der M. zygomaticus major kommen dem Modell eines linearen Muskels näher. Eine zukünftige Übertragung auf diese Muskeln sollte sich einfacher gestalten. Mit der Anwendung des Speckle Trackings im Gesicht eröffnen sich neue Möglichkeiten für die Diagnostik von Patienten mit neuro(-muskulären) Krankheitsbildern wie z.B. der peripheren Fazialisparese und des Morbus Parkinson. Es könnte zu einem wichtigen Kontrollinstrument bei der Durchführung von klinischen Studien werden und neue Erkenntnisse beim Vergleich von verschiedenen konservativen und operativen Behandlungsmaßnahmen liefern. Die Realisierung von Folgestudien, die auf diesen ersten vielversprechenden Ergebnissen aufbauen und das Speckle Tracking im Bereich der Gesichtsmuskulatur zu einer etablierten Methode machen, ist daher wünschenswert.

7 Literaturverzeichnis

- Alfen NV, Gilhuis HJ, Keijzers JP, Pillen S, Van Dijk JP. 2013. Quantitative facial muscle ultrasound: feasibility and reproducibility. *Muscle Nerve*, 48 (3):375-380.
- Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Stoylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slordahl SA. 2006. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 47 (4):789-793.
- Armstrong RA. 2014. When to use the Bonferroni correction. *Ophthalmic Physiol Opt*, 34 (5):502-508.
- Arndt A, Bengtsson AS, Peolsson M, Thorstensson A, Movin T. 2012. Non-uniform displacement within the Achilles tendon during passive ankle joint motion. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 20 (9):1868-1874.
- Arts IM, van Rooij FG, Overeem S, Pillen S, Janssen HM, Schelhaas HJ, Zwarts MJ. 2008. Quantitative muscle ultrasonography in amyotrophic lateral sclerosis. *Ultrasound Med Biol*, 34 (3):354-361.
- Balogh B, Fruhwald F, Millesi W, Millesi H, Firbas W. 1988. Sonoanatomy of the muscles of facial expression. *Surg Radiol Anat*, 10 (2):101-106.
- Bendella H, Spacca B, Rink S, Stoffels HJ, Nakamura M, Scaal M, Heinen H, Guntinas-Lichius O, Goldbrunner R, Grosheva M, Angelov DN. 2017. Anastomotic patterns of the facial parotid plexus (PP): A human cadaver study. *Ann Anat*, 213:52-61.
- Bentsianov B, Blitzer A. 2004. Facial anatomy. *Clin Dermatol*, 22 (1):3-13.
- Biswas M, Sudhakar S, Nanda NC, Buckberg G, Pradhan M, Roomi AU, Gorissen W, Houle H. 2013. Two- and three-dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications and future directions. *Echocardiography*, 30 (1):88-105.
- Bogaerts S, De Brito Carvalho C, Scheys L, Desloovere K, D'Hooge J, Maes F, Suetens P, Peers K. 2017. Evaluation of tissue displacement and regional strain in the Achilles tendon using quantitative high-frequency ultrasound. *PLoS One*, 12 (7):e0181364.
- Burckhardt CB. 1978. Speckle in ultrasound B-mode scans. *IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics*, 25 (1):1-6.
- Cartwright MS, Demar S, Griffin LP, Balakrishnan N, Harris JM, Walker FO. 2013. Validity and reliability of nerve and muscle ultrasound. *Muscle Nerve*, 47 (4):515-521.
- Chatellier A, Labbe D, Salame E, Benateau H. 2013. Skin reference point for the zygomatic branch of the facial nerve innervating the orbicularis oculi muscle (anatomical study). *Surg Radiol Anat*, 35 (3):259-262.
- Cho GY, Chan J, Leano R, Strudwick M, Marwick TH. 2006. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*, 97 (11):1661-1666.
- Choi J-O, Cho SW, Song YB, Cho SJ, Song BG, Lee S-C, Park SW. 2009. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 10 (5):695-701.
- Connor SE, Chaudhary N, Fareedi S, Woo EK. 2006. Imaging of muscular denervation secondary to motor cranial nerve dysfunction. *Clin Radiol*, 61 (8):659-669.

- D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR. 2000. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr*, 1 (3):154-170.
- Dandel M, Hetzer R. 2009. Echocardiographic strain and strain rate imaging--clinical applications. *Int J Cardiol*, 132 (1):11-24.
- Davis RA, Anson BJ, Budinger JM, Kurth LR. 1956. Surgical anatomy of the facial nerve and parotid gland based upon a study of 350 cervicofacial halves. *Surg Gynecol Obstet*, 102 (4):385-412.
- Delcker A, Walker F, Caress J, Hunt C, Tegeler C. 1999. In vitro measurement of muscle volume with 3-dimensional ultrasound. *Eur J Ultrasound*, 9 (2):185-190.
- Delgado-Garcia JM, Gruart A, Trigo JA. 2003. Physiology of the eyelid motor system. *Ann N Y Acad Sci*, 1004:1-9.
- Ekman P. 1993. Facial expression and emotion. *Am Psychol*, 48 (4):384-392.
- Evinger C, Manning KA, Sibony PA. 1991. Eyelid movements. Mechanisms and normal data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 32 (2):387-400.
- Farrugia ME, Bydder GM, Francis JM, Robson MD. 2007. Magnetic resonance imaging of facial muscles. *Clin Radiol*, 62 (11):1078-1086.
- Fattah AY, Gurusinge AD, Gavilan J, Hadlock TA, Marcus JR, Marres H, Nduka CC, Slattery WH, Snyder-Warwick AK, Sir Charles Bell S. 2015. Facial nerve grading instruments: systematic review of the literature and suggestion for uniformity. *Plast Reconstr Surg*, 135 (2):569-579.
- Freilinger G. 1990. Histochemical mapping and fiber size analysis of mimic muscles. *Plast Reconstr Surg*, 86 (3).
- Frey M, Jenny A, Giovanoli P, Stussi E. 1994. Development of a new documentation system for facial movements as a basis for the international registry for neuromuscular reconstruction in the face. *Plast Reconstr Surg*, 93 (7):1334-1349.
- Froberg A, Cisse AS, Larsson M, Martensson M, Peolsson M, Movin T, Arndt A. 2017. Altered patterns of displacement within the Achilles tendon following surgical repair. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 25 (6):1857-1865.
- Fujita T. 1934. Über die periphere Ausbreitung des N. facialis beim Menschen. *Gehebaurs Morphol Jahrb*, 73:578-614.
- Furnas DW. 1965. Landmarks for the Trunk and the Temporofacial Division of the Facial Nerve. *Br J Surg*, 52:694-696.
- Geißler K, Guntinas-Lichius O, Fabian Volk G. 2016. Nadel-Elektromyographie der mimischen Muskulatur. *Laryngo-Rhino-Otol*, 95 (08):528-529.
- Geros A, Horta R, Aguiar P. 2016. Facegram - Objective quantitative analysis in facial reconstructive surgery. *J Biomed Inform*, 61:1-9.
- Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, Nesser HJ, Khandheria B, Narula J, Sengupta PP. 2010. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*, 23 (4):351-369; quiz 453-355.
- Gijsbertse K, Goselink R, Lassche S, Nillesen M, Sprengers A, Verdonschot N, van Alfen N, de Korte C. 2017. Ultrasound Imaging of Muscle Contraction of the Tibialis Anterior in Patients with Facioscapulohumeral Dystrophy. *Ultrasound Med Biol*, 43 (11):2537-2545.
- Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, Lunde K, Helle-Valle T, Aakhus S, Smith HJ, Ihlen H, Edvardsen T. 2007. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci (Lond)*, 113 (6):287-296.

- Goktepe AS, Chiou-Tan FY, Zhang H, Taber KH. 2004. Sectional neuroanatomy of the face. *J Comput Assist Tomogr*, 28 (6):865-869.
- Goodmurphy CW, Ovalle WK. 1999. Morphological study of two human facial muscles: orbicularis oculi and corrugator supercilii. *Clin Anat*, 12 (1):1-11.
- Gordon G. 1951. Observations Upon the Movements of the Eyelids. *Brit J Ophthalmol*, 35 (6):339-351.
- Gronlund C, Claesson K, Holtermann A. 2013. Imaging two-dimensional mechanical waves of skeletal muscle contraction. *Ultrasound Med Biol*, 39 (2):360-369.
- Grosheva M, Wittekindt C, Guntinas-Lichius O. 2008. Prognostic Value of Electroneurography and Electromyography in Facial Palsy. *Laryngoscope*, 118 (3):394-397.
- Guntinas-Lichius O, Sittel C. 2004. [Diagnostics of diseases and the function of the facial nerve]. *HNO*, 52 (12):1115-1130; quiz 1131-1112.
- Haase D, Minnigerode L, Volk GF, Denzler J, Guntinas-Lichius O. 2015. Automated and objective action coding of facial expressions in patients with acute facial palsy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 272 (5):1259-1267.
- Happak W, Liu J, Burggasser G, Flowers A, Gruber H, Freilinger G. 1997. Human facial muscles: dimensions, motor endplate distribution, and presence of muscle fibers with multiple motor endplates. *Anat Rec*, 249 (2):276-284.
- Hatam N, Goetzenich A, Rossaint R, Karfis I, Bickenbach J, Autschbach R, Marx G, Bruells CS. 2014. A novel application for assessing diaphragmatic function by ultrasonic deformation analysis in noninvasively ventilated healthy young adults. *Ultraschall Med*, 35 (6):540-546.
- Heckmatt JZ, Leeman S, Dubowitz V. 1982. Ultrasound imaging in the diagnosis of muscle disease. *J Pediatr*, 101 (5):656-660.
- Heinzl A. 2017. Statische und dynamische Sonografie der mimischen Muskulatur bei Patienten mit M. Parkinson [Dissertation]. Jena.
- Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, Rosen BD, Lima JA, Torp H, Ihlen H, Smiseth OA. 2005. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation*, 112 (20):3149-3156.
- Helle-Valle T, Remme EW, Lyseggen E, Pettersen E, Vartdal T, Opdahl A, Smith HJ, Osman NF, Ihlen H, Edvardsen T, Smiseth OA. 2009. Clinical assessment of left ventricular rotation and strain: a novel approach for quantification of function in infarcted myocardium and its border zones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297 (1):H257-267.
- Helmchen C, Rambold H. 2007. The eyelid and its contribution to eye movements. *Dev Ophthalmol*, 40:110-131.
- Horta R, Aguiar P, Monteiro D, Silva A, Amarante JM. 2014. A facegram for spatial-temporal analysis of facial excursion: applicability in the microsurgical reanimation of long-standing paralysis and pretransplantation. *J Craniomaxillofac Surg*, 42 (7):1250-1259.
- Horta R, Nascimento R, Geros A, Aguiar P, Silva A, Amarante J. 2018. A Novel System for Assessing Facial Muscle Movements: The Facegram 3D. *Surg Innov*, 25 (1):90-92.
- House JW. 1983. Facial nerve grading systems. *Laryngoscope*, 93 (8):1056-1069.
- House JW, Brackmann DE. 1985. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 93 (2):146-147.
- Hultman E, Sjöholm H, Jäderholm-Ek I, Krynicki J. 1983. Evaluation of methods for electrical stimulation of human skeletal muscle in situ. *Pflugers Arch*, 398 (2):139-141.

- Hwang K, Huan F, Kim DJ. 2011. Muscle fiber types of human orbicularis oculi muscle. *J Craniofac Surg*, 22 (5):1827-1830.
- Ingre M, Akerstedt T, Peters B, Anund A, Kecklund G. 2006. Subjective sleepiness, simulated driving performance and blink duration: examining individual differences. *J Sleep Res*, 15 (1):47-53.
- Kartush JM, Lilly DJ, Kemink JL. 1985. Facial electroneurography: clinical and experimental investigations. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 93 (4):516-523.
- Kavanagh S, Newell J, Hennessy M, Sadick N. 2012. Use of a neuromuscular electrical stimulation device for facial muscle toning: a randomized, controlled trial. *J Cosmet Dermatol*, 11 (4):261-266.
- Kaylie DM, Jackson CG, Aulino JM, Gardner EK, Weissman JL. 2004. Preoperative appearance of facial muscles on magnetic resonance predicts final facial function after acoustic neuroma surgery. *Otol Neurotol*, 25 (4):622-626.
- Keller L. 2007. Zweidimensionales Speckle Tracking im Vergleich zu dopplerbasierten Ultraschallmethoden zur Bestimmung der myokardialen Funktionsparameter Tissue Velocity, Strain Rate und Strain beim Hund [Dissertation]. Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Kikkawa DO, Lemke BN, Dortzbach RK. 1996. Relations of the superficial musculoaponeurotic system to the orbit and characterization of the orbitomalar ligament. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 12 (2):77-88.
- Kim SW, Heller ES, Hohman MH, Hadlock TA, Heaton JT. 2013. Detection and perceptual impact of side-to-side facial movement asymmetry. *JAMA Facial Plast Surg*, 15 (6):411-416.
- Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, Abraham TP, Belohlavek M. 2005. Two-dimensional strain--a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr*, 18 (12):1247-1253.
- Landen Ludvigsson M, Peterson G, Jull G, Trygg J, Peolsson A. 2016. Mechanical properties of the trapezius during scapular elevation in people with chronic whiplash associated disorders--A case-control ultrasound speckle tracking analysis. *Man Ther*, 21:177-182.
- Lee LN, Susarla SM, M HH, Henstrom DK, Cheney ML, Hadlock TA. 2013. A comparison of facial nerve grading systems. *Ann Plast Surg*, 70 (3):313-316.
- Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. 2004. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*, 17 (10):1021-1029.
- Liang HY, Cauduro S, Pellikka P, Wang J, Urheim S, Yang EH, Rihal C, Belohlavek M, Khandheria B, Miller FA, Abraham TP. 2006. Usefulness of two-dimensional speckle strain for evaluation of left ventricular diastolic deformation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 98 (12):1581-1586.
- Linstrom CJ. 2002. Objective facial motion analysis in patients with facial nerve dysfunction. *Laryngoscope*, 112 (7 Pt 1):1129-1147.
- Lopata RG, van Dijk JP, Pillen S, Nillesen MM, Maas H, Thijssen JM, Stegeman DF, de Korte CL. 2010. Dynamic imaging of skeletal muscle contraction in three orthogonal directions. *J Appl Physiol* (1985), 109 (3):906-915.
- Maffiuletti NA. 2010. Physiological and methodological considerations for the use of neuromuscular electrical stimulation. *Eur J Appl Physiol*, 110 (2):223-234.
- Marur T, Tuna Y, Demirci S. 2014. Facial anatomy. *Clin Dermatol*, 32 (1):14-23.
- Marwick TH. 2006. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol*, 47 (7):1313-1327.

- McAlister RW, Harkness EM, Nicoll JJ. 1998. An ultrasound investigation of the lip levator musculature. *Eur J Orthod*, 20 (6):713-720.
- McLoon LK, Wirtschafter JD. 1991. Regional differences in the orbicularis oculi muscle: conservation between species. *J Neurol Sci*, 104 (2):197-202.
- Meyer A. 2016. Magnetresonanztomographie zur Quantifizierung der mimischen Muskulatur von Probanden - Erstellung einer Segmentierungsanleitung [Dissertation]. FSU Jena.
- Midrio M. 2006. The denervated muscle: facts and hypotheses. A historical review. *Eur J Appl Physiol*, 98 (1):1-21.
- Mirsky I, Parmley WW. 1973. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res*, 33 (2):233-243.
- Mitsukawa N, Moriyama H, Shiozawa K, Satoh K. 2014. Study on distribution of terminal branches of the facial nerve in mimetic muscles (orbicularis oculi muscle and orbicularis oris muscle). *Ann Plast Surg*, 72 (1):71-74.
- Neely JG, Cheung JY, Wood M, Byers J, Rogerson A. 1992. Computerized quantitative dynamic analysis of facial motion in the paralyzed and synkinetic face. *Am J Otol*, 13 (2):97-107.
- Park JI. 1998. Preoperative percutaneous facial nerve mapping. *Plast Reconstr Surg*, 101 (2):269-277.
- Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. 2016. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 18 (1):51.
- Pettrons P. 2002. Ultrasound of muscles. *Eur Radiol*, 12 (1):35-43.
- Pellegrino C, Franzini C. 1963. an electron microscope study of denervation atrophy in red and white skeletal muscle fibers. *J Cell Biol*, 17 (2):327-349.
- Peolsson A, Peolsson M. 2014. Longitudinal changes in ventral and dorsal neck muscle layers during loading against gravity in healthy volunteers using speckle tracking. *J Manipulative Physiol Ther*, 37 (4):253-259.
- Peolsson A, Brodin LA, Peolsson M. 2010. A tissue velocity ultrasound imaging investigation of the dorsal neck muscles during resisted isometric extension. *Man Ther*, 15 (6):567-573.
- Peolsson A, Peolsson M, Jull G, Lofstedt T, Trygg J, O'Leary S. 2015. Preliminary evaluation of dorsal muscle activity during resisted cervical extension in patients with longstanding pain and disability following anterior cervical decompression and fusion surgery. *Physiotherapy*, 101 (1):69-74.
- Peolsson A, Marstein E, McNamara T, Nolan D, Sjaaberg E, Peolsson M, Jull G, O'Leary S. 2014. Does posture of the cervical spine influence dorsal neck muscle activity when lifting? *Man Ther*, 19 (1):32-36.
- Peterson G, Nilsson D, Peterson S, Dederling A, Trygg J, Wallman T, Peolsson A. 2016. Changes in Dorsal Neck Muscle Function in Individuals with Chronic Whiplash-Associated Disorders: A Real-Time Ultrasound Case-Control Study. *Ultrasound Med Biol*, 42 (5):1090-1102.
- Peterson G, Dederling A, Andersson E, Nilsson D, Trygg J, Peolsson M, Wallman T, Peolsson A. 2015. Altered ventral neck muscle deformation for individuals with whiplash associated disorder compared to healthy controls - a case-control ultrasound study. *Man Ther*, 20 (2):319-327.
- Pillen S, Arts IM, Zwarts MJ. 2008. Muscle ultrasound in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve*, 37 (6):679-693.
- Pislaru C, Abraham TP, Belohlavek M. 2002. Strain and strain rate echocardiography. *Curr Opin Cardiol*, 17 (5):443-454.
- Ponder E, Kennedy WP. 1927. on the act of blinking *Q J Exp Psychol* 18 (2):89-110.

- Porter JD, Burns LA, May PJ. 1989. Morphological substrate for eyelid movements: innervation and structure of primate levator palpebrae superioris and orbicularis oculi muscles. *J Comp Neurol*, 287 (1):64-81.
- Rahnama L, Peterson G, Kazemnejad A, Trygg J, Peolsson A. 2018. Alterations in the Mechanical Response of Deep Dorsal Neck Muscles in Individuals Experiencing Whiplash-Associated Disorders Compared to Healthy Controls: An Ultrasound Study. *Am J Phys Med Rehabil*, 97 (2):75-82.
- Raslan A, Guntinas-Lichius O, Volk GF. 2019. Altered facial muscle innervation pattern in patients with postparetic facial synkinesis. *Laryngoscope*.
- Reimers CD, Schlotter B, Eicke BM, Witt TN. 1996. Calf enlargement in neuromuscular diseases: a quantitative ultrasound study in 350 patients and review of the literature. *J Neurol Sci*, 143 (1-2):46-56.
- Revenaugh PC, Smith RM, Plitt MA, Ishii L, Boahene K, Byrne PJ. 2018. Use of Objective Metrics in Dynamic Facial Reanimation: A Systematic Review. *JAMA Facial Plast Surg*, 20 (6):501-508.
- Ross BG, Fradet G, Nedzelski JM. 1996. Development of a sensitive clinical facial grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 114 (3):380-386.
- Sadler TW. 2008. *Medizinische Embryologie : die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen*. 11., aktualis. u. erw. Aufl. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme.
- Satiroglu F, Arun T, Isik F. 2005. Comparative data on facial morphology and muscle thickness using ultrasonography. *Eur J Orthod*, 27 (6):562-567.
- Sauer M. 2015. *Statische und dynamische Sonographie der mimischen Muskulatur bei Probanden und Patienten mit peripherer Fazialisparese: Erhebung geschlechtsspezifischer Referenzbereiche [Dissertation]*. Jena.
- Schaede RA, Volk GF, Modersohn L, Barth JM, Denzler J, Guntinas-Lichius O. 2017. [Video Instruction for Synchronous Video Recording of Mimic Movement of Patients with Facial Palsy]. *Laryngorhinootologie*, 96 (12):844-849.
- Schiebler TH, Korf H-W. 2007. *Anatomie : Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie*. 10. Aufl. Darmstadt: Steinkopff Verlag.
- Scholten RR, Pillen S, Verrips A, Zwarts MJ. 2003. Quantitative ultrasonography of skeletal muscles in children: normal values. *Muscle Nerve*, 27 (6):693-698.
- Schüler T, Heinzl A, Volk GF, Guntinas-Lichius O. 2016. Static and dynamic sonography of facial muscles in healthy subjects – Impact of the process of manual muscle segmentation on inter-observer-reliability [Vortrag]. Leipzig:
- Sforza C, Rango M, Galante D, Bresolin N, Ferrario VF. 2008. Spontaneous blinking in healthy persons: an optoelectronic study of eyelid motion. *Ophthalmic Physiol Opt*, 28 (4):345-353.
- Smith J, Finnoff JT. 2009. Diagnostic and interventional musculoskeletal ultrasound: part 1. Fundamentals. *PM R*, 1 (1):64-75.
- Spoddeck V. 2019. *Sonografie der mimischen Muskulatur bei Patienten mit zentraler Fazialisparese [Dissertation]*. FSU Jena.
- Stennert E, Limberg CH, Frentrup KP. 1977. [An index for paresis and defective healing--an easily applied method for objectively determining therapeutic results in facial paresis (author's transl)]. *HNO*, 25 (7):238-245.
- Støylen A (Department of Circulation and Medical Imaging, Faculty of Medicine, NTNU Norwegian University of Science and Technology). 12.02.2018. Basic concepts of motion and deformation http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/Basic_concepts.html.
- Støylen A (Department of Circulation and Medical Imaging, Faculty of Medicine, NTNU Norwegian University of Science and Technology). 26.06.2019. Basic

- ultrasound for clinicians
http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/Basic_ultrasound#Speckletrack.
- Sutherland GR, Bijnens B, McDicken WN. 1999. Tissue Doppler Echocardiography: Historical Perspective and Technological Considerations. *Echocardiography*, 16 (5):445-453.
- van der Werff R, O'Leary S, Jull G, Peolsson M, Trygg J, Peolsson A. 2014. A speckle tracking application of ultrasound to evaluate activity of multilayered cervical muscles. *J Rehabil Med*, 46 (7):662-667.
- Vásquez LM, Medel R. 2014. Lagophthalmos after Facial Palsy: Current Therapeutic Options. *Ophthalmic Res*, 52 (4):165-169.
- Vasseljen O, Fladmark AM, Westad C, Torp HG. 2009. Onset in abdominal muscles recorded simultaneously by ultrasound imaging and intramuscular electromyography. *J Electromyogr Kinesiol*, 19 (2):e23-31.
- Vinkka-Puhakka H, Kean MR, Heap SW. 1989. Ultrasonic investigation of the circumoral musculature. *J Anat*, 166:121-133.
- Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d'Hooze J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. 2014. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16 (1):1-11.
- Volk GF. 2017. Quantitative Schnittbildanalyse der mimischen Muskulatur. Jena.
- Volk GF, Leier C, Guntinas-Lichius O. 2016. Correlation between electromyography and quantitative ultrasonography of facial muscles in patients with facial palsy. *Muscle Nerve*, 53 (5):755-761.
- Volk GF, Sauer M, Pohlmann M, Guntinas-Lichius O. 2014a. Reference values for dynamic facial muscle ultrasonography in adults. *Muscle Nerve*, 50 (3):348-357.
- Volk GF, Pohlmann M, Sauer M, Finkensieper M, Guntinas-Lichius O. 2014b. Quantitative ultrasonography of facial muscles in patients with chronic facial palsy. *Muscle Nerve*, 50 (3):358-365.
- Volk GF, Karamyan I, Klingner CM, Reichenbach JR, Guntinas-Lichius O. 2014c. Quantitative magnetic resonance imaging volumetry of facial muscles in healthy patients with facial palsy. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2 (6):e173.
- Volk GF, Wystub N, Pohlmann M, Finkensieper M, Chalmers HJ, Guntinas-Lichius O. 2013. Quantitative ultrasonography of facial muscles. *Muscle Nerve*, 47 (6):878-883.
- Walker FO, Donofrio PD, Harpold GJ, Ferrell WG. 1990. Sonographic imaging of muscle contraction and fasciculations: a correlation with electromyography. *Muscle Nerve*, 13 (1):33-39.
- Waller BM, Cray JJ, Burrows AM. 2008. Selection for universal facial emotion. *Emotion*, 8 (3):435-439.
- Weir JP. 2005. Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. *J Strength Cond Res*, 19 (1):231-240.
- Westad C, Mork PJ, Vasseljen O. 2010. Location and sequence of muscle onset in deep abdominal muscles measured by different modes of ultrasound imaging. *J Electromyogr Kinesiol*, 20 (5):994-999.
- Wirtz M, Caspar F. 2002. Beurteilerübereinstimmung und Beurteilerreliabilität. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.
- Ye X, Xiao H, Bai W, Liang Y, Chen M, Zhang S. 2013. Two-dimensional strain ultrasound speckle tracking as a novel approach for the evaluation of right hemidiaphragmatic longitudinal deformation. *Exp Ther Med*, 6 (2):368-372.

Literaturverzeichnis

- Yoshii Y, Henderson J, Villarraga HR, Zhao C, An KN, Amadio PC. 2011. Ultrasound assessment of the motion patterns of human flexor digitorum superficialis and profundus tendons with speckle tracking. J Orthop Res, 29 (10):1465-1469.
- Zilles K, Tillmann BN. 2010. Anatomie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

8 Anhang

8.1 Danksagung

Ich möchte mich bei allen Beteiligten bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben. Ein besonderer Dank gilt:

Herrn Univ.-Prof. Dr. O. Guntinas-Lichius, Direktor der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit. Ich danke vor allem für die schnelle Beantwortung aller Fragen und die zahlreichen Anmerkungen und Korrekturvorschläge.

Herrn PD Dr. G.F. Volk, Oberarzt der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für die sehr gute Betreuung während des gesamten Zeitraumes der Anfertigung dieser Arbeit. Ich danke für die ständige Erreichbarkeit bei Fragen aller Art.

Herrn J. Perkins, Consultant und Senior Lecturer für Equine Surgery, Structure and Motion Laboratory des Royal Veterinary College London für die fachliche Unterstützung, zahlreiche Ideen, sowie unkomplizierte und bereitwillige Bereitstellung des Ultraschallgerätes und weiterer Technik.

Allen Probanden, die sich freiwillig und unentgeltlich für diese Dissertation zur Verfügung gestellt haben.

Frau H. Rode und E. Sparkes für ihr großartiges Engagement, sowie fachliche und organisatorische Betreuung am Royal Veterinary College in London.

Herrn D. Müller für die Unterstützung bei Erstellung des Computerprogrammes.

Frau Dr. H. Hoyer, Institut für medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Ein besonderer Dank gilt außerdem Frau A. Heinzl sowie meinen Eltern.

8.2 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,

- dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,
- dass ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- dass mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:
- Herr Univ-Prof. Dr. O. Guntinas-Lichius, Herr PD Dr. G.F. Volk, Herr J. Perkins
- dass die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und
- dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 24.05.2020

(Tabitha Schüler)

Anhang

Der weitere Anhang enthält die folgenden Punkte und befindet sich auf der eingelegten CD.

8.3 Paarweise Vergleiche – Bewegungsformen

enthält die detaillierten Ergebnisse der Regressionsanalyse mit anschließendem Test auf signifikante Unterschiede bezüglich der verschiedenen Bewegungsformen.

8.4 Computerprogramm

enthält den Schriftcode des Computerprogramms zur halbautomatischen Kurvenanalyse, sowie die in entsprechender Umgebung ausführbare Datei.

8.5 Wertetabelle: Quantifizierung von Kontraktionen des *M. orbicularis oculi* mittels Speckle Tracking

enthält eine Excel-Tabelle aller absoluten Messwerte des Teilprojektes Speckle Tracking.